

Tinnitus: Una patología cerebral

Tinnitus: A brain pathology

Jonathan Wimmer del S^{1,4}, Rodrigo Donoso S¹, Alexis Leiva C¹, Hayo Breinbauer K¹, Paul Délano R^{1,2,3}.

RESUMEN

El tinnitus es un síntoma caracterizado por la percepción de un sonido en ausencia de un estímulo externo. Si bien su fisiopatología puede involucrar una alteración a nivel del funcionamiento del oído interno, la percepción de éste y el grado de molestias asociadas dependen de modificaciones de redes cerebrales cognitivas y emocionales. En la presente revisión, se abordan los cambios que existen a nivel coclear, de tronco encefálico, tálamo y la extensa red cerebral que dan cuenta del tinnitus, discutiendo como esta nueva conceptualización tiene importantes implicancias clínicas, permitiendo una mejor comprensión de los síntomas asociados al tinnitus, sus comorbilidades, y el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Tinnitus, cerebro, fisiopatología del tinnitus, cerebro predictivo, terapia de desincronización.

ABSTRACT

Tinnitus is a symptom characterized by the perception of a sound without an external stimulus. Although the pathophysiology of tinnitus initially involves an alteration of the inner ear function, the perception of it and the degree of distress associated with it depends on changes in cognitive and emotional brain networks. In this article, we review the changes that exist at the cochlea, brainstem, thalamus and a widespread cerebral networks that account for tinnitus, discussing how this new conceptualization has significant clinical implications and allows a better understanding of the symptoms associated with tinnitus, its co-morbidities, and how this view has allowed the development of new therapies.

Key words: Tinnitus, brain, tinnitus physiopathology, predictive brain, desynchronization therapy.

¹ Departamento de Neurociencia. Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Departamento Otorrinolaringología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

³ Biomedical Neuroscience Institute, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴ Programa de Neurología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

* Los autores declaran no tener conflictos de interés. P.D.R. es financiado por proyecto Fondecyt 1161155, CONICYT, Chile y por Proyecto ICM P09-015F.

Recibido el 16 de octubre, 2018. Aceptado el 1 de noviembre, 2018.

INTRODUCCIÓN

El *tinnitus* es un síntoma caracterizado por la percepción de sonidos que, en la mayoría de los casos, no se originan en una fuente sonora externa¹. Cerca de 15% a 20% de la población general presenta en algún momento de su vida *tinnitus* y esta cifra aumenta con la edad². De éstos 5% busca tratamiento, y 1%-3% presenta una disminución significativa en su calidad de vida, asociándose a trastornos del sueño, mayor prevalencia de depresión, irritabilidad, ansiedad, problemas de atención, y mayores tasas de suicidio^{2,3}.

A pesar de la gran prevalencia del *tinnitus* y las comorbilidades que acarrea, aún existen importantes incógnitas respecto a su fisiopatología, y por ende no hay consenso en sus pautas de manejo⁴. Sin embargo, existen nuevas teorías fisiopatológicas que intentan entender al *tinnitus* como una enfermedad que involucra cambios estructurales y funcionales en el cerebro que han dado pie a medidas de tratamiento innovadoras. La evidencia actual motiva a desechar la antigua noción que se entregaba a pacientes: "Lo siento, para el *tinnitus* no hay nada que hacer, mejor acostúmbrese". En la presente revisión se presentan modelos contemporáneos de la neurobiología del *tinnitus* y su eventual impacto en esquemas terapéuticos.

Para comenzar, es importante clasificar clínicamente al *tinnitus* en pulsátil (cardiosincrónico o no) o no pulsátiles (los que pueden ser tonales o no tonales), los que tienen diferentes etiologías⁵. En la presente revisión nos centraremos en el *tinnitus* crónico no pulsátil (TCNP), tonal o no-tonal, ya sea uni o bilateral. Esta es la forma más frecuente de *tinnitus* en todo tipo de población⁶. Más aún, para un paciente el síntoma de *tinnitus*, puede ser superfluo o molesto, con un amplio espectro de impacto en calidad de vida e intensidad de su percepción⁷.

Como detallaremos en los siguientes párrafos, aparentemente todo TCNP tiene su origen en alguna forma de pérdida auditiva periférica (o desaferentación), ya sea objetivable mediante una audiometría tonal clásica o no (ver más adelante los conceptos de pérdida auditiva oculta o sinaptopatía coclear)⁸. Independiente de su origen esta desaferentación auditiva generaría una respuesta de hiperactividad a nivel de estructuras del tronco encefálico, como

fenómeno compensatorio a la baja de la actividad neural del oído interno, aumentando la ganancia de la vía auditiva central, principalmente a nivel del núcleo coclear dorsal y colículos inferiores⁶. Este aumento de ganancia central no solo amplificaría la "baja" señal auditiva externa, sino que aumentaría la intensidad de distintos "errores" o actividad neural espontánea sin correlato en el mundo externo. Esta señal es considerada por diversos autores como un "precursor de *tinnitus*"⁹. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con pérdida auditiva no perciben *tinnitus*. Para que el "precursor de *tinnitus*" sea percibido como un *tinnitus* molesto, deben ocurrir una serie de alteraciones a nivel cortical y subcortical en el cerebro que transforman esta señal en una percepción "fantasma" persistente (independiente de lo que ocurra a nivel periférico), y más aún que esta percepción tenga una interpretación como un fenómeno molesto, invasivo y que afecte la calidad de vida del individuo. Dentro de estas alteraciones cerebrales se han visto activaciones patológicas en pacientes con TCNP tanto en distintas áreas corticales relacionadas habitualmente con funciones cognitivas superiores como la atención, la alerta y el procesamiento emocional, como en la interacción con el control sensorial auditivo con estructuras subcorticales, en un fenómeno de "hipersincronía" conocido como disritmia talamocortical¹⁰.

Estos cambios son los que hoy se conocen como la "red cerebral de *tinnitus*", que es donde parece "habitar" el fenómeno del TCNP, lo configuran como una percepción fantasma persistente independiente de lo que ocurra a nivel periférico en la vía auditiva. Comprender estos mecanismos parece ser clave en la aproximación terapéutica del TCNP no como una patología exclusiva del oído, sino también del cerebro.

Tinnitus y funcionamiento cerebral

En la actualidad, desde las neurociencias, existe cada vez más evidencia que apunta a que el TCNP sería una patología que posee un correlato de una disfunción a nivel cerebral, en la que se afectan regiones sensoriales auditivas, pero también áreas de procesamiento cognitivo y emocional^{11,12}. Entender que los pacientes con *tinnitus* crónico tienen disfunción de áreas cerebrales, más allá de las regiones auditivas, amplía nuestro entendimiento

del *tinnitus* como una patología que muchas veces se origina en el oído, pero que se perpetúa en un disfuncionamiento cerebral. Esto se condice con la gran variedad de síntomas y comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas al *tinnitus* (Tabla 1).

Para entender cómo surge el *tinnitus* y cómo éste genera cambios a nivel del funcionamiento cerebral global, debemos comenzar por describir las implicancias de que el *tinnitus* sea una *percepción* de un estímulo sonoro, sin que este estímulo exista en el ambiente. De aquí se desprende que el concepto de *percepción* sea central para comprender la fisiopatología del *tinnitus*.

Percepción auditiva

En condiciones normales, las células ciliadas cocleares responden a los estímulos acústicos, lo que es transmitido a través del nervio auditivo a los núcleos cocleares en el sistema nervioso central. Las estrías acústicas a su vez envían esta información a los núcleos olivares superiores y colículo inferiores en el tronco encefálico, para luego sinaptar a nivel talámico en los cuerpos geniculados mediales, desde donde existen proyecciones a la corteza auditiva primaria¹³ (Figura 1). Todo el proceso descrito hasta ahora no es

más que el proceso aferente de enviar información auditiva desde la cóclea hasta la corteza. Hasta este punto no podemos hablar de *percepción*, sino sólo de respuestas fisiológicas al estímulo acústico. Para que exista la *percepción* de un estímulo sonoro, es necesario que la actividad neuronal desencadenada a nivel de la corteza auditiva sea enviada a otros centros de procesamiento cerebral, las que además de la corteza auditiva incluyen a cortezas de procesamiento cognitivo, emocional, y de memoria entre otras¹⁴. La actividad de todas estas áreas en su conjunto, así como el nivel de comunicación entre ellas, es lo que genera la *percepción auditiva*. Por otro lado, el proceso perceptual no es unidireccional, sino que las áreas de procesamiento cerebral actúan sobre regiones subcorticales e incluso sobre la cóclea a través del sistema eferente auditivo¹⁵⁻¹⁷. Así, la percepción auditiva no surge de lo que ocurre en una región cerebral específica, sino de la actividad de esta *red neuronal* de percepción auditiva aferente y eferente¹⁸ (Figuras 1, 2 y 3).

Tinnitus: Incremento de ganancia en la vía auditiva central

En el *tinnitus* crónico generado por trauma acústico, se propone que existe inicialmente una

Tabla 1. Síntomas asociados al tinnitus.

Síntomas Asociados al Tinnitus
Síntomas depresivos
Síntomas ansiosos
Mayor tasa de suicidio
Insomnio
Comprensión del habla
Irritabilidad, Incapacidad de Relajarse
Concentración, Confusión
Drogodependencias
Dolor / Cefalea
Problemas de memoria
Evitación de ambientes ruidosos
Aislamiento social
Trastornos del Balance, Cabeza abombada
Comprender Programas de Televisión
Evitación de ambientes silenciosos

Figura 1. Modelo fisiopatológico del *tinnitus*. La des-aférentación parcial del oído interno genera una señal aferente disminuida, que se refleja en una reducción de amplitud en la respuesta del nervio auditivo (representado en celeste), lo que modificaría la actividad a nivel del núcleo coclear dorsal, el cual aumenta su actividad espontánea y modifica la actividad en el resto de la vía auditiva central, generando un aumento en la ganancia (vías en rojo). Esto produce que la señal que llega a la corteza auditiva primaria sea de mayor amplitud y más ruidosa (actividad precursora de *tinnitus*). Diferentes áreas corticales de la red auditiva envían una copia eferente que predice la actividad sensorial aferente (vías en naranja). La diferencia entre esta predicción y la actividad aferente real será procesada como una percepción auditiva por el sistema auditivo (imagen en verde). A1, corteza auditiva primaria; CI, colículo inferior; CGM, cuerpo geniculado medial; COS, complejo olivar superior; NCD, núcleo coclear dorsal; NCV, núcleo coclear ventral.

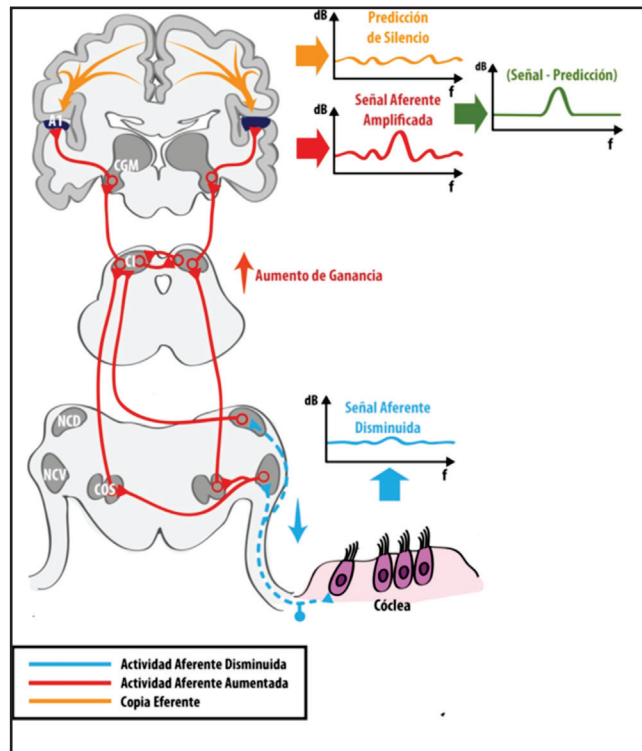
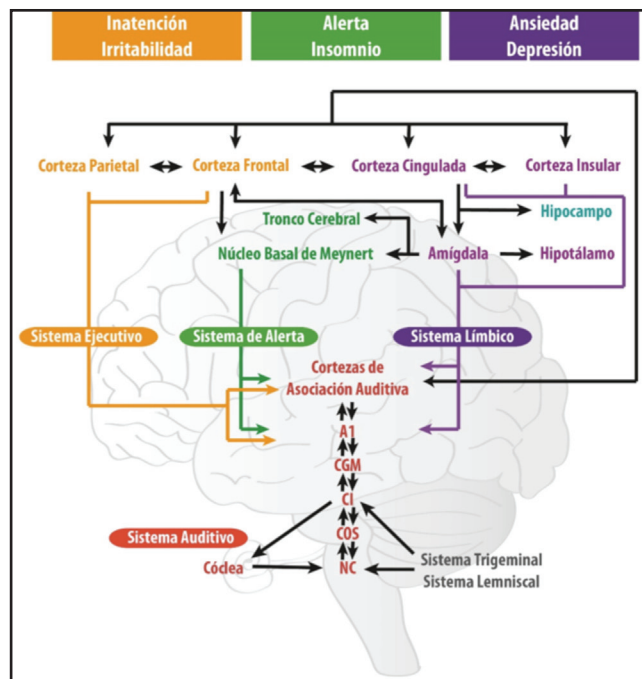


Figura 2. Síntomas asociados al *tinnitus* y redes neuronales asociadas. La des-aférentación parcial del oído interno genera cambios a nivel de los diferentes núcleos a nivel de tronco y en la corteza auditiva primaria y cortezas de asociación auditiva (representado con letras rojas). Estas interacciones ocurren de forma bidireccional. A nivel de tronco, el sistema auditivo interactúa con el sistema somatosensorial (representado con letras grises). Las cortezas auditivas influyen sobre redes cerebrales relacionadas con la alerta (representado con letras verdes), funciones ejecutivas (representado con letras amarillas), emociones (representado con letras moradas), y de memoria (representado con letras celestes), lo que se relacionaría con los síntomas relacionados al *tinnitus* (cuadros superiores del esquema). Estas redes cerebrales, a su vez, actuarían sobre la vía auditiva (flechas de colores), modificando la actividad relacionada al *tinnitus*. A1, corteza auditiva primaria; CI, colículo inferior; CGM, cuerpo geniculado medial; COS, complejo olivar superior; NC, núcleos cocleares.



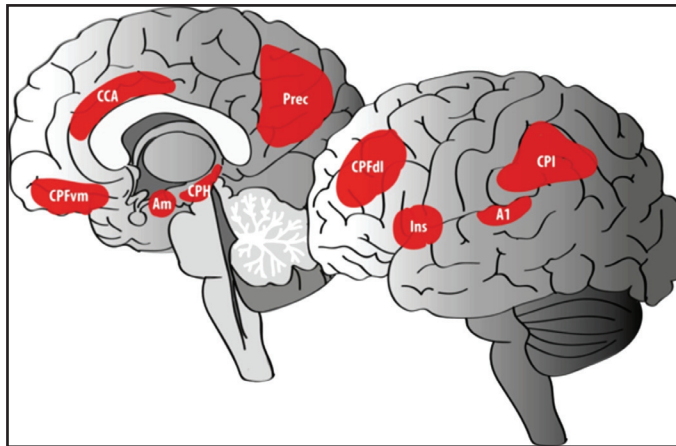


Figura 3. Red cerebral del *tinnitus* crónico. La actividad neuronal precursora de *tinnitus* es enviada a la corteza auditiva primaria (A1) y se distribuye en una amplia red neuronal, afectando la actividad de regiones implicadas en el procesamiento emocional y cognitivo. Am, amígdala; CCA, corteza cingulada anterior; CPFdl, corteza prefrontal dorsolateral; CPFvm, corteza prefrontal ventromedial; CPH, corteza parahipocampal; CPI, corteza parietal inferior; Prec, precúneo.

desaferentación a nivel periférico con una pérdida de las sinapsis entre las células ciliadas internas y fibras del nervio auditivo. Debido a lo anterior, dicha *desaferentación* también recibe la denominación de “sinaptopatía coclear”, sin evidenciar daño a niveles macroscópicos de células ciliadas internas o externas^{19,20}. Esta *desaferentación* puede no alterar los umbrales audiométricos pese a las quejas auditivas del paciente por presencia de *tinnitus* o de tener cada vez mayores dificultades comunicacionales en ambientes con presencia de sonidos competitivos, ruidos y reverberación²¹, condición conocida como hipoacusia oculta. La sinaptopatía coclear se podría evidenciar a través de la disminución de la amplitud *supraumbra* (a 80 dB nHL) de la onda I en los potenciales evocados auditivos de tronco²².

En *tinnitus* con hipoacusia, al existir un déficit en la actividad aferente desde la cóclea lo esperable es que se genere una disminución en la actividad en el resto de la vía auditiva. Sin embargo, lo que ocurre es precisamente lo contrario, generándose una hiperactividad a nivel de los núcleos subcorticales de la vía auditiva central, lo que desencadena plasticidad neuronal a nivel de todo el sistema auditivo contribuyendo al desarrollo del *tinnitus*²³.

Esta *hiperactividad* se expresa como un aumento en la amplitud supraumbra de la onda V de los

potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT), lo cual sería representativo de un incremento en la capacidad de repuesta del sistema auditivo central para compensar la actividad reducida del nervio auditivo²¹ y en consecuencia genera un aumento de la ganancia. Se ha planteado que los núcleos cocleares ventrales y dorsales serían centrales en la modificación de la ganancia a nivel de tronco^{24,25}. Los núcleos cocleares dorsales presentan una estructura muy similar a la que existe en el cerebelo, por lo que podrían jugar un papel de ajuste del sistema auditivo tal como lo realiza el cerebelo a nivel del sistema vestibular²⁵. Aunque escapa al propósito central de esta revisión, es interesante comentar dos aspectos del aumento de ganancia centrados en el núcleo coclear dorsal. Por un lado, muchos pacientes con *tinnitus* se quejan además de hiperacusia, la percepción incómoda de sonidos de baja intensidad como de alta intensidad. Es fácil comprender este fenómeno como secundario a un procesamiento no filtrado de este aumento de ganancia²⁶. Por otro lado, diversos autores plantean una importante relación entre alteraciones somáticas en tejidos blandos faciales (particularmente en la musculatura masticatoria y articulación *temporomandibular*) y la exacerbación del *tinnitus*. De hecho, un porcentaje importante de sujetos sanos pueden percibir *tinnitus* transitoriamente al realizar

un mordida intensa y sostenida (“apretar los dientes”). Este fenómeno parece tener relación con el hallazgo de proyecciones trigeminales directas desde órganos de percepción táctil y de presión en las zonas musculares comentadas hacia el núcleo coclear dorsal⁶. En términos terapéuticos, tratar alteraciones somáticas faciales podría contribuir entonces a disminuir la intensidad de TCNP en algunos casos.

Percepción: Actividad cerebral interna y gatillada por estímulos

La percepción de un estímulo sonoro no sólo guarda relación con las respuestas neuronales gatilladas por estímulos externos. Existe abundante evidencia que muestra que nuestra percepción surge de la interrelación entre la actividad cerebral interna y la actividad gatillada por los estímulos²⁷⁻²⁹. En una situación extrema, la percepción de un estímulo sonoro será diametralmente opuesta si la actividad basal del cerebro de un individuo corresponde a un estado de vigilia o a un estado de sueño³⁰, siendo en el primer caso mucho más probable que el estímulo sea percibido por el sujeto. Lo mismo ocurre durante la vigilia con otros procesos que modifican la actividad cerebral interna, como los procesos de atención³¹, estados emocionales³² o conductas motoras³³. El modificar la actividad cerebral interna no sólo incluye una red sensorial que se encuentra con diferentes niveles de receptividad ante estímulos externos (ejemplo: sueño), sino que, además, se ha visto que el sistema nervioso se encuentra constantemente prediciendo la actividad sensorial que espera recibir, lo que se conoce como el código predictivo³⁴, y que sería central en la fisiopatología del *tinnitus*³⁵.

Cerebro predictivo y tinnitus

El modelo del cerebro predictivo da cuenta de que la percepción de un estímulo no es sólo la actividad sensorial gatillada por el estímulo, sino que la *diferencia* entre la actividad sensorial que se espera (la predicción), y la actividad que realmente existe³⁴, lo que, en el caso de haber un estímulo externo, generará un error en la predicción. Esta predicción se llevaría a cabo comparando una *señal corolaria* hacia los sistemas sensoriales (Figura 1).

Existe evidencia de que el sistema auditivo funciona de forma predictiva, es decir, según los estímulos acústicos recientes el sistema nervioso puede predecir qué estímulo es el siguiente, y comparar estas predicciones con los estímulos sonoros que está recibiendo. Lo anterior es la base, por ejemplo, del potencial de disparidad o *mismatch negativity*, que se produce en la corteza auditiva cuando la predicción difiere del estímulo que se recibe³⁶. En este modelo predictivo, el *tinnitus* surgiría de la discrepancia que existe entre aquello que predcimos como silencio, y la señal del sistema nervioso central relacionada a la percepción del *tinnitus*³⁵.

Red cerebral del tinnitus: Implicancias clínicas y comorbilidades

Al estudiar la actividad cerebral relacionada con la percepción del *tinnitus* a través de neuroimágenes surge un cuadro complejo, en el que, si bien se activa la corteza auditiva primaria, además existe una activación de una extensa red de áreas cerebrales entre las que se incluyen las cortezas prefrontal dorsolateral y ventromedial, la ínsula, la corteza cingulada anterior, la amígdala y la región parahipocampal¹ (Figura 3), todas áreas clásicamente relacionadas con funciones cognitivas y emocionales. Esta visión es concordante con la amplia gama de síntomas asociados a esta patología como insomnio, depresión, irritabilidad, ansiedad, problemas atencionales, cefalea, miedo y aislamiento^{2,3} (Tabla 1 y Figura 2).

Si bien la descripción de la red cerebral del *tinnitus* es relativamente reciente, en el campo del estudio del dolor se ha descrito también una red cerebral que comparte gran parte de las áreas de la red del *tinnitus*³⁷, por lo que es probable que las funciones de las diferentes regiones cerebrales involucradas sean aplicables tanto para dolor como para *tinnitus*. Por ejemplo, la corteza prefrontal dorsolateral explicaría las alteraciones cognitivas observadas en pacientes con *tinnitus*, la amígdala se relacionaría con componentes emocionales relacionados al *tinnitus*, así como la corteza cingulada anterior con una toma de decisión emocional relacionada con el desagrado, además de la detección de incongruencia entre la actividad predicha y la actividad recibida, lo que reclutaría

redes cerebrales atencionales, alterando también su funcionamiento³⁵.

Alteraciones cerebrales en tinnitus: Evidencia conductual y funcional cerebral

Existe evidencia conductual, estudios imagenológicos y electrofisiológicos acerca de la estrecha relación entre *tinnitus* y la alteración de funciones cognitivas y emocionales. Wang y cols³⁸, aplicaron un instrumento de tamizaje de capacidades cognitivas (*Cognitive abilities screening instrument*, CASI) a pacientes con *tinnitus*. Este instrumento evalúa atención, concentración, orientación, memoria de corto plazo, capacidades lingüísticas, capacidades visuo-constructivas, fluencia verbal, abstracción y juicio. Al ser evaluados con esta prueba, los pacientes con *tinnitus* mostraron una relación inversamente proporcional entre los resultados en el CASI y la gravedad del *tinnitus* medida a través del *tinnitus handicap inventory* (THI)³⁹.

A nivel experimental en pacientes con *tinnitus* se puede utilizar la electroencefalografía (EEG) para estudiar la actividad eléctrica cerebral, ya sea en respuesta a un estímulo (por ejemplo, a través de potenciales evocados), o como actividad espontánea a través de la medición de oscilaciones de la actividad eléctrica cerebral a diferentes frecuencias⁴⁰. La actividad eléctrica cerebral así medida puede clasificarse según la frecuencia de su oscilación en diferentes bandas: delta (<4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (9-13 Hz), beta (14-30 Hz), *gamma* (>30 Hz)⁴¹. Utilizando el EEG podemos estudiar el procesamiento local, el que se ha relacionado con actividad en alta frecuencia (*gamma*), y la conectividad entre áreas a través de la coordinación de la actividad eléctrica en baja frecuencia (delta, theta)⁴². En pacientes con *tinnitus* se ha encontrado un aumento de la actividad electroencefalográfica en banda *gamma* en electrodos temporales ubicados en la proximidad de la corteza auditiva⁴³. Este tipo de medición es de especial interés en el estudio del *tinnitus*, dado que existe evidencia de que durante la percepción consciente de un sonido se produce un aumento de la actividad cerebral a nivel local en múltiples cortezas en frecuencias en banda *gamma*⁴⁴ y que para que un estímulo sea percibido conscientemente, la actividad entre estas

áreas debe ocurrir de forma coordinada⁴⁵. Para abordar este problema, se han desarrollado técnicas de análisis de *acoplamiento entre frecuencias*, en las que se evalúa cómo la fase de la actividad en bandas de baja frecuencia modula la actividad neuronal local en cada área a través de la modulación de la amplitud de la actividad en alta frecuencia⁴⁶, permitiendo así estudiar tanto la conectividad entre regiones de una red, como la actividad local en cada punto de la red neuronal. Por medio de la utilización de estas herramientas se ha estudiado la fisiopatología del *tinnitus*, observándose que en condiciones normales durante la vigilia existe una coordinación de la actividad entre el tálamo y la corteza cerebral por medio de actividad en banda alfa⁴⁷. Cuando un estímulo ingresa al sistema auditivo genera actividad en banda *gamma* a nivel cortical. En pacientes con *tinnitus* se ha observado un aumento de la actividad en frecuencias en rango theta durante la vigilia, alterando el rol de la actividad alfa basal⁴⁸, lo que es concordante con una desaferentación parcial del sistema, el aumento de la ganancia del mismo, y una alteración en los ritmos predominantes en la comunicación tálamo-cortical a nivel auditivo. Esta alteración en la comunicación entre tálamo y corteza se ha llamado *disritmia tálamo-cortical*, la cual además de haberse relacionado con la presencia de *tinnitus*, ha sido relacionada con variadas enfermedades neuropsiquiátricas, entre ellas enfermedad de Parkinson, dolor y depresión⁴⁹. Adamchic y cols⁵⁰ utilizando la medición del valor de *acoplamiento entre frecuencias* demostraron que en pacientes con *tinnitus* la modulación de la actividad *gamma* local comienza a ser modulada más preferentemente por frecuencias en rango theta (asociadas a desaferentación), que por frecuencias alfa, y que estos cambios están presentes no sólo en la corteza auditiva primaria, sino además se extendían a otras áreas de la red cerebral del *tinnitus* como la corteza cingulada y la corteza prefrontal.

Interacción entre tinnitus y atención

Uno de los componentes cognitivos que se ven alterados por los cambios en la actividad cerebral producida por el *tinnitus* es la atención. La interacción entre atención y *tinnitus* es bidireccional, ya que la fisiopatología del *tinnitus*

implicaría el reclutamiento de las redes cerebrales atencionales, permitiendo que sea percibido de forma consciente⁵¹, sin embargo, al mismo tiempo, este reclutamiento interferiría sobre el funcionamiento de la red cerebral atencional, alterando el desempeño de individuos con *tinnitus* en tareas atencionales^{38,52,53}. Fisiológicamente, la presencia de estímulos no esperados reclutaría la red atencional a nivel cerebral⁵⁴. En pacientes con *tinnitus*, el error de predicción entre la señal corolaria central y la señal periférica alterada (Figura 1) generaría este mismo efecto, reclutando redes atencionales auditivas, lo que se evidencia en la importante sobreposición que existe entre la red cerebral del *tinnitus* y la red cerebral atencional⁵⁵ (Figuras 2 y 3), así como en la activación basal de marcadores electrofisiológicos de atención como es la disminución de la actividad eléctrica cerebral en banda alfa⁵⁶, o el aumento de la conectividad entre la red atencional y cortezas auditivas⁵⁷, en sujetos con *tinnitus*. Este proceso facilitaría la plasticidad neuronal en el sistema^{58,59} modificando progresivamente el funcionamiento de la red atencional auditiva⁶⁰, favoreciendo la percepción consciente del *tinnitus*, trayendo como consecuencia un mayor malestar⁶¹, y una interferencia en el funcionamiento cerebral relacionado con procesos cognitivos y emocionales^{62,63}.

Terapéutica en *tinnitus*

Hace más de 25 años, Pavel Jastreboff de manera algo intuitiva y basándose en los relatos de pacientes con TCNP, propuso un modelo operativo de patogénesis del *tinnitus*, donde una hipoacusia periférica inicial pasaba a generar una percepción fantasma persistente a nivel central debido a la desregulación del sistema autonómico y afectivo cerebral⁶⁴. En base a esto, el grupo de Jastreboff propuso una intervención terapéutica multidisciplinaria conocida como “terapia de reentrenamiento de *tinnitus*”, en la cual se le da una amplia importancia a psicoeducar en la patogénesis del *tinnitus* como problema del cerebro más que del oído, a terapia cognitivo-conductual para modificar las respuestas afectivas y de atención asociadas al *tinnitus*, para desviar la atención “fuera” del *tinnitus*, y disminuir la valoración negativa del *tinnitus*, aspectos que podríamos comprender

como intentar “desligar” las áreas corticales de la red de *tinnitus* de este acoplamiento patológico, al mismo tiempo que entregando una terapia sonora-auditiva que hiciera competir la señal de *tinnitus* con una señal externa⁶⁴. Este modelo se suma a la ciencia actual en considerar al *tinnitus* como una *patología del sistema nervioso central*.

La comprensión más profunda de la red cerebral de *tinnitus*, así como de los mecanismos que fijan y hacen persistir el fenómeno del TCNP en la corteza auditiva y sus interconexiones con regiones cerebrales involucradas en cognición y emoción, han permitido el diseño de nuevas terapias acústicas que intentan modificar la disritmia tálamo-cortical (terapia de desincronización). Estas terapias han reportado buenos resultados, con una disminución en la gravedad del *tinnitus*, con un correlato en los ritmos cerebrales, donde las oscilaciones en rango gamma vuelven a ser moduladas por actividad alfa^{10,65}, reforzando la idea del *tinnitus* como resultado de una disritmia tálamo-cortical que lleva a cambios en la red cerebral del *tinnitus*, la que se relacionaría tanto con la percepción consciente del *tinnitus*, como con sus consecuencias cognitivas y emocionales. En la Tabla 2 se presenta una propuesta para el diagnóstico y estudio del *tinnitus*.

CONCLUSIÓN

El *tinnitus* es un síntoma secundario a múltiples etiologías, de complejo estudio y manejo. Los pacientes con *tinnitus* crónico no pulsátil suelen tener alta comorbilidad neuropsiquiátrica, incluyendo sintomatología ansiosa y depresiva. La evidencia fisiopatológica muestra que los pacientes con *tinnitus* tienen hiperactividad en la vía auditiva central, pero también alteraciones en redes cerebrales que involucran cognición y emoción. Es importante entender que la percepción de *tinnitus* puede haber sido gatillada por una patología del oído, pero que en su etapa crónica involucra redes cerebrales, lo que obliga a considerar manejos multidisciplinarios que intervengan los aspectos cognitivos, emocionales y de atención involucrados en la red del *tinnitus*, así como terapias acústicas que intenten modificar el estado patológico del cerebro auditivo de este prevalente problema de salud.

Parece ser, que la noción de “*no hay nada que hacer con el tinnitus, acostúmbrese*” debe quedar relegada al pasado y que, muy por el contrario, debemos subir a la altura del desafío y complejidad de esta patología además de asumir

que se puede hacer mucho en estos pacientes. Además, se vislumbran líneas de investigación prometedoras que permitan entender su fisiopatología y proponer tratamientos basado en este conocimiento.

Tabla 2. Características clínicas del tinnitus y métodos de estudio

Cuadro Clínico		Etiología probable	Estudio		
Tinnitus	Subjetivo	Unilateral	Hipoacusia: Sensorio-Neural tonos graves Vértigo: Intenso Focalidad neurológica: No Curso: Episódica de inicio Agudo	Sd. De Meniere	Audiometría RNM
			Hipoacusia: Sensorio-Neural Vértigo: Puede estar presente Inicio Insidioso	Neurinoma Meningioma	Audiometría Test Vestibular
		Hipoacusia: Sensorio-Neural Vértigo: Puede estar presente Con otra Focalidad Inicio Agudo	ACV Lesiones desmielinizantes	RNM	
		Hipoacusia: Sensorio-Neural Vértigo: Puede estar presente Con otra Focalidad Inicio Agudo	Tumores de fosa posterior	RNM	
		Antecedente de infección, fiebre, otalgia y/o cefalea	Otitis media, laberintitis, meningitis, neurosífilis	Valoración Clínica	
	Bilateral	Inicio concomitante con uso de fármaco Con o sin vértigo e hipoacusia	Fármacos (Aminoglicósidos, Furosemida, Quimioterapia)	Valoración Clínica	
		Asocido a Fiebre y Taquipnea	Intoxicación por aspirina		
		Historia de Trauma	Secundario a TEC		
	Objetivo	Pulsátil Unilateral, Constante, asociado a soplo	Soplo sobre Cráneo	MAV	Auscultación Estudio Vascular: • AngioTAC • AngioRNM • Angiografía
			Soplo sobre Oído	Tumores Vasculares del Oído Medio	
Soplo Cervical, Alto Riesgo Cardiovascular			Flujo turbulento vasos cervicales		
Irregular		Sonido tipo “Click”	Mioclonía	RNM	

MAV: Malformación Arterio-Venosa; RNM: Resonancia Nuclear Magnética; TAC: Tomografía Axial Computada; TEC: Traumatismo Encéfalo Craneano

(Modificado con autorización de Minen y Cols, 2014¹⁹).

BIBLIOGRAFÍA

- ELGOYHEN AB, LANGGUTH B, DE RIDDER D, VANNESTE S. *Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. Nat Rev Neurosci* 2015; 6: 632-42.
- KIM HJ, LEE HJ, AN SY, SIM S, PARK B, KIM SW, LEE JS, HONG SK, CHOI HG. Analysis of the prevalence and associated risk factors of tinnitus in adults. *PLoS One* 2015; 10: e0127578.
- LANGGUTH B. A review of tinnitus symptoms beyond ‘ringing in the ears’: a call to action. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1635-43.
- NOREÑA AJ. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiol Neurootol* 2015; 20: 53-9.
- SİSMANIS A. Pulsatile tinnitus: contemporary assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 19: 348-57.
- LEVINE RA, ORON Y. Tinnitus. *Handb Clin Neurol* 2015; 129: 409-31.

7. ROBERTS LE, EGGERMONT JJ, CASPARY DM, SHORE SE, MELCHER JR, KALTENBACH JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci* 2010; 10; 30: 14972-9.
8. DE RIDDER D, VANNESTE S, WEISZ N, LONDERO A, SCHLEE W, ELGOYHEN AB, LANGGUTH B. An integrative model of auditory phantom perception: tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 44: 16-32.
9. HONG SK, PARK S, AHN MH, MIN BK. Top-down and bottom-up neurodynamic evidence in patients with tinnitus. *Hear Res* 2016; 342: 86-100.
10. EGGERMONT JJ, TASS PA. Maladaptive Neural Synchrony in Tinnitus: Origin and Restoration. *Front Neurol* 2015; 6: 29.
11. LEAVER AM, SEYDELL-GREENWALD A, RAUSCHECKER JP. Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. *Hear Res* 2016; 334: 49-57.
12. SCHMIDT SA, CARPENTER-THOMPSON J, HUSAIN FT. Connectivity of precuneus to the default mode and dorsal attention networks: A possible invariant marker of long-term tinnitus. *Neuroimage Clin* 2017; 16: 196-204.
13. DÉLANO PH. Central auditory system. *Atlas of Otolgic Surgery and Magic Otolgology* 2011; 1: 77-84. Ed. Marcos Goycoolea. Jaypee Brothers.
14. BREFCZYNSKI-LEWIS JA, LEWIS JW. Auditory object perception: A neurobiological model and prospective review. *Neuropsychologia* 2017; 105: 223-42.
15. DÉLANO P, ROBLES I, ROBLES L. Sistema eferente auditivo. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2005; 65: 55-62.
16. TERREROS GH, WIPE B, LEÓN A, DÉLANO PH. Desde la corteza auditiva a la cóclea: Progresos en el sistema eferente auditivo. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2013; 73: 174-88.
17. TERREROS G, DELANO PH. Corticofugal modulation of peripheral auditory responses. *Front Syst Neurosci* 2015; 9: 134.
18. MINEN M, CAMPRODON J, NEHME R. The neuropsychiatry of tinnitus: a circuit-based approach to the causes and treatments available. *Neurol Neurosurg* 2014; 85: 1138-44.
19. KUJAWA S.G., LIBERMAN MC. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after "temporary" noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 2009; 29: 14077-85.
20. LIBERMAN MC. Noise-induced and age-related hearing loss: new perspectives and potential therapies. *F1000Res* 2017; 6: 927.
21. BHARADWAJ HM, MASUD S, MEHRAEI G, VERHULST S, SHINN-CUNNINGHAM BG. Individual Differences Reveal Correlates of Hidden Hearing Deficits. *J Neurosci* 2015; 35: 2161-72.
22. SCHAETTE R, McALPINE D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci* 2011; 31: 13452-7.
23. ZHAO Y, SONG Q, LI X, LI C. Neural Hyperactivity of the Central Auditory System in Response to Peripheral Damage. *Neural Plast* 2016; 2016: 2162105.
24. GU JW, HERRMANN BS, LEVINE RA, MELCHER JR. Brainstem auditory evoked potentials suggest a role for the ventral cochlear nucleus in tinnitus. *J Assoc Res Otolaryngol* 2012; 13: 819-33.
25. BAIZER JS, MANOHAR S, PAOLONE NA, WEINSTOCK N, SALVI RJ. Understanding tinnitus: the dorsal cochlear nucleus, organization and plasticity. *Brain Res* 2012; 1485: 40-53.
26. AUERBACH BD, RODRIGUES PV, SALVI RJ. Central gain control in tinnitus and hyperacusis. *Front Neurol* 2014; 5: 206.
27. ENGEL AK, FRIES P, SINGER W. Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 704-16.
28. BUSCH NA, DUBOIS J, VANRULLEN R. The phase of ongoing EEG oscillations predicts visual perception. *J Neurosci* 2009; 29: 7869-76.
29. WEISZ N, WUHLE A, MONITOLA G, ET AL. Prestimulus oscillatory power and connectivity patterns predispose conscious somatosensory perception. *Proc Natl Acad Sci* 2014; 111: E417-E425.
30. VELLUTI RA, PEDEMONTE M, SUÁREZ H, BENTANCOR C, RODRÍGUEZ-SERVETTI Z. Auditory input modulates sleep: an intra-cochlear-implanted human model. *J Sleep Res* 2010; 19: 585-90.
31. DÉLANO PH, ELGUEDA D, HAMAME CM, ROBLES L. Selective attention to visual stimuli reduces cochlear sensitivity in chinchillas. *J Neurosci* 2007; 27: 4146-53.
32. KRYKLYWY JH, MACPHERSON EA, GREENING SG, MITCHELL DG. Emotion modulates activity in the 'what' but not 'where' auditory processing pathway. *Neuroimage* 2013; 82: 295-305.

33. BURGESS JD, LUM JAG, HOHWY J, ENTICOTT PG. Echoes on the motor network: how internal motor control structures afford sensory experience. *Brain Struct Funct* 2017; 222: 3865-88.
34. DENHAM SL, WINKLER I. Predictive coding in auditory perception: challenges and unresolved questions. *Eur J Neurosci* 2017; doi: 10.1111/ejn.13802.
35. SEDLEY W, FRISTON KJ, GANDER PE, KUMAR S, GRIFFITHS TD. An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision. *Trends Neurosci* 2016; 39: 799-812.
36. CARRASCO L, PAVEZ E, DELANO PH. Potencial de disparidad. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68: 185-92.
37. LEGRAIN V, LANNETTI GD, PLAGHKI L, MOURAUX A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol* 2011; 93: 111-24.
38. WANG Y, ZHANG JN, HU W, LI JJ, ZHOU JX, ZHANG JP, SHI GF, HE P, LI ZW, LI M. The characteristics of cognitive impairment in subjective chronic tinnitus. *Brain Behav* 2018; 8: e00918.
39. PEÑA A. Evaluación de la incapacidad provocada por el tinnitus: homologación lingüística nacional del Tinnitus Handicap Inventory (THI). *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2006; 66: 232-5.
40. MEYER M, LUETHI MS, NEFF P, LANGER N, BÜCHI S. Disentangling tinnitus distress and tinnitus presence by means of EEG power analysis. *Neural Plast* 2014; 2014: 468546.
41. BUZSÁKI G, DRAGUHN A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304: 1926-9.
42. BUZSÁKI G, LOGOTHETIS N, SINGER W. Scaling brain size, keeping timing: evolutionary preservation of brain rhythms. *Neuron* 2013; 80: 751-64.
43. ASHTON H Y COL. High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: A quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neuroscience Letter* 2007; 426: 23-8.
44. VIANNEY-RODRIGUES P, IANCU OD, WELSH JP. Gamma oscillations in the auditory cortex of awake rats. *Eur J Neurosci* 2011; 33: 119-29.
45. STEINMANN S, LEICHT G, ERTL M, ANDREOU C, POLOMAC N, WESTERHAUSEN R, FRIEDERICI AD, MULERT C. Conscious auditory perception related to long-range synchrony of gamma oscillations. *Neuroimage* 2014; 100: 435-43.
46. O'CONNELL MN, BARCZAK A, ROSS D, MCGINNIS T, SCHROEDER CE, LAKATOS P. Multi-Scale Entrainment of Coupled Neuronal Oscillations in Primary Auditory Cortex. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 655.
47. HOUDAYER E, TEGGI R, VELIKOVA S, GONZALEZ-ROSA JJ, BUSSI M, COMI G, LEOGANI L. Involvement of cortico-subcortical circuits in normoacoustic chronic tinnitus: A source localization EEG study. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 2356-65.
48. DE RIDDER D, VAN DER LOO E, VANNESTE S, GAIS S, PLAZIER M, KOVACS S, SUNAERT S, MENOVSKY T, VAN DE HEYNING P. Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception. *J Neurosurg* 2011; 114: 912-21.
49. VANNESTE S, SONG JJ, DE RIDDER D. Thalamocortical dysrhythmia detected by machine learning. *Nat Commun* 2018; 9: 1103.
50. ADAMCHIC I, LANGGUTH B, HAUPTMANN C, TASS PA. Abnormal cross-frequency coupling in the tinnitus network. *Front Neurosci* 2014; 8: 284.
51. ROBERTS LE, HUSAIN FT, EGGERMONT JJ. Role of attention in the generation and modulation of tinnitus. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1754-73.
52. SCHRÖGER E. A Neural Mechanism for Involuntary Attention Shifts to Changes in Auditory Stimulation. *J Cogn Neurosci* 1996; 8: 527-39.
53. ROSSITER S, STEVENS C, WALKER G. Tinnitus and Its Effect on Working Memory and Attention. *J Speech Lang Hear Res* 2006; 49: 150-60.
54. FRITZ JB, ELHILALI M, DAVID S V, SHAMMA SA. Auditory attention--focusing the searchlight on sound. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 437-55.
55. DEHAENE S, CHANGEUX J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70: 200-27.
56. WEISZ N, MORATTI S, MEINZER M, DOHRMANN K, ELBERT T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *Hazell J, ed. PLoS Med* 2005; 2: e153.
57. SCHLEE W, WEISZ N, BERTRAND O, HARTMANN T, ELBERT T. Using Auditory Steady State Responses to Outline the Functional Connectivity in the Tinnitus Brain. *Lauwereyns J, ed. PLoS One* 2008; 3: e3720.
58. FRITZ J, SHAMMA S, ELHILALI M, KLEIN D. Rapid task-related plasticity of spectrotemporal receptive

- fields in primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1216-23.
59. WEINBERGER NM. Auditory associative memory and representational plasticity in the primary auditory cortex. *Hear Res* 2007; 229: 54-68.
60. SCHLEE W, HARTMANN T, LANGGUTH B, WEISZ N. Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neurosci* 2009; 10: 11.
61. SCHLEE W, MUELLER N, HARTMANN T, KEIL J, LORENZ I, WEISZ N. Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol* 2009; 7: 80.
62. MIRZ F, GJEDDE A, ISHIZU K, PEDERSEN CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus-a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000; 543: 241-3.
63. LEAVER AM, RENIER L, CHEVILLET MA, MORGAN S, KIM HJ, RAUSCHECKER JP. Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. *Neuron* 2011; 69: 33-43.
64. JASTREBOFF PJ. 25 years of tinnitus retraining therapy. *HNO* 2015; 63: 307-11.
65. WEGGER M, OVESEN T, LARSEN DG. Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation: A Systematic Review of a Novel Therapy for Tinnitus. *Front Neurol* 2017; 8: 36.