

Serie

Tratamiento del Vértigo Periférico

El Papel de la Betahistina como Tratamiento en el Vértigo Periférico

Acta Oto-Laryngologica
135(12):1205-1211, Dic 2015

Comentario crítico
Dr. Javier Videla



El Papel de la Betahistina como Tratamiento en el Vértigo Periférico

De acuerdo con estudios clínicos y metanálisis recientes, 48 mg diarios de betahistina durante tres meses constituyen un tratamiento seguro y efectivo para la enfermedad de Ménière y los diferentes tipos de vértigo periférico.

Introducción

El término vértigo se refiere a la sensación de movimiento de sí mismo o del medio que rodea al individuo, típicamente descrito como sensación de giro. Esta sensación es más comúnmente de rotación, si bien en algunos casos puede describirse como lineal. Usualmente suele producir algún grado de desorientación espacial, y puede ir acompañado de síntomas vegetativos (como náuseas, vómitos, sudoración) o síntomas auditivos (pérdida de la audición, *tinnitus*, sensación de plenitud ótica). El vértigo constituye una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica médica. Se estima que la prevalencia anual de este trastorno es de alrededor del 4.9% en la población general, y es 1.7 veces más frecuente en las mujeres que en los varones. El vértigo refleja algún grado de disfunción del sistema vestibular, y de acuerdo con la topografía del origen puede ser clasificado en central y periférico. Las causas más comunes corresponden a trastornos periféricos del aparato vestibular, pero las causas de origen central deben descartarse en todos los pacientes. Los casos más frecuentes en la práctica habitual corresponden al vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), a la enfermedad de Ménière y a la neuritis vestibular.

El tratamiento del vértigo requiere un abordaje multidisciplinario e integral. Para tratar esta afección habitualmente se utilizan fármacos, fisioterapia y modificaciones en los hábitos diarios del paciente. Maniobras como la de Epley o de Brandt-Daroff suelen ser comúnmente usadas. En muchos casos se recomienda además psicoterapia de apoyo, y en un número menor de individuos puede ser necesaria una intervención quirúrgica. Existen numerosos fármacos para su tratamiento; entre los más frecuentemente empleados se encuentran los diuréticos, los antieméticos, los bloqueantes de los canales de calcio, los corticoides, los antivirales y antimicrobianos, los anticonvulsivos y las aminopiridinas. La patogenia del VPPB, la enfermedad de Ménière y los demás tipos de vértigo periférico no está completamente dilucidada, por lo tanto no es posible conocer el mecanismo de acción exacto de esas drogas. En la práctica clínica, sin embargo, los fármacos histaminérgicos son los más prescritos, a pesar de no estar totalmente claro el papel de la histamina en la modulación de la función vestibular.

La betahistina es un regulador de la histamina que se ha empleado para el tratamiento del vértigo durante alrededor de cuarenta años. En los países europeos es el fármaco más recetado para el tratamiento del vértigo. El propósito de este artículo es realizar una revisión del perfil farmacológico de este agente, así como su eficacia y seguridad en el tratamiento del vértigo.

Farmacología de la betahistina

Esta droga es un modulador de la histamina, y si bien su mecanismo de acción en el síndrome de Ménière y en el VPPB no está del todo claro, de acuerdo con varios autores previene la evolución del síndrome de Ménière y la pérdida progresiva de

la audición. En el VPPB se usa como coadyuvante para la compensación vestibular en casos de enfermedad recurrente. La fisiopatología de la enfermedad de Ménière muestra un desequilibrio de líquidos que lleva a una alteración de las presiones endolinfáticas. Se cree que la betahistina regula los capilares vasculares en el oído interno y reduce la presión en el espacio endolinfático, así como facilitaría la reabsorción del líquido endolinfático.

En la mayoría de los casos de VPPB, la etiología es desconocida, aunque puede estar relacionada con trastornos vasculares o presentarse luego de un traumatismo de cráneo. La betahistina produciría vasodilatación y mejoraría la circulación en el oído interno. Por lo tanto, a pesar de que no existe evidencia de grado uno sobre la eficacia de la betahistina, la experiencia y numerosos estudios clínicos apoyan la eficacia y seguridad de esta droga para el tratamiento de diferentes tipos de vértigo.

Farmacodinamia

La acción primaria de la betahistina es la regulación del sistema histaminérgico. Tiene una potente actividad como antagonista de los receptores H3 de histamina y una débil acción como agonista de los receptores H1, sin actuar prácticamente sobre los receptores H2. En el oído interno, incrementa la liberación de neurotransmisores desde los terminales nerviosos. Actúa además sobre los receptores H1 localizados en los vasos sanguíneos del oído interno. Esto explicaría el potente efecto vasodilatador sobre el oído interno y su efectividad en el tratamiento del vértigo periférico. Esta droga parecería también aumentar el flujo sanguíneo coclear, probablemente por medio de la relajación de los esfínteres precapilares del oído interno. La betahistina promueve y facilita la compensación vestibular; este efecto se debe probablemente al incremento del recambio de histamina debido al antagonismo sobre los receptores H3.

Farmacocinética

La betahistina se absorbe rápidamente y casi completamente luego de la administración oral. La concentración máxima en plasma suele alcanzarse luego de una hora de la administración oral. La ingesta de comida retrasaría levemente la velocidad de absorción, pero no afecta la absorción total de la droga. La fracción de la betahistina ligada a proteínas en el plasma es de alrededor del 5%. Este fármaco es metabolizado principalmente en el hígado, se convierte en aminoetilpiridina, hidroxietilpiridina y, finalmente, en 2-ácido piridilacético. Todos estos derivados se encuentran en los líquidos de las personas en tratamiento, aunque la hipótesis derivada de modelos con animales es que la acción antivertiginosa proviene de la betahistina y no de sus metabolitos. Luego de la metabolización, la eliminación se produce por vía renal.

Seguridad

La betahistina está contraindicada en pacientes con feocromocitoma. Los sujetos con asma bronquial o con antecedentes de

úlceras gástricas deben ser controlados en forma estricta. Entre los efectos adversos más frecuentes se observan cefalea, náuseas, vómitos, dispepsia, dolor y distensión abdominal. Estas reacciones adversas suelen ser leves y temporarias, y pueden ser tratadas con la disminución de la dosis o ingiriendo la medicación junto con las comidas.

Uso clínico de la betahistina

El tratamiento inicial suele comenzar con dosis de entre 8 mg y 16 mg tres veces al día, con dosis de mantenimiento de 24 mg a 48 mg por día. Suele observarse alivio de los síntomas en las primeras semanas, pero los resultados más favorables se ven luego de uno a seis meses de terapia. La eficacia de esta droga es dependiente de la dosis y del tiempo. De acuerdo con la experiencia clínica, la dosis de 48 mg/día durante tres meses suele ser el esquema más efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Ménière y los diferentes tipos de vértigo periférico. Los datos sobre el uso de este fármaco en niños y adolescentes son limitados, por lo tanto la betahistina debe ser usada cuidadosamente en estas poblaciones. En cuanto a los pacientes añosos, la experiencia sugiere que no parece ser necesario ajustar la dosis. No existen estudios clínicos disponibles sobre el uso de esta droga en individuos con alteraciones renales o hepáticas, pero nuevamente de acuerdo con la experiencia clínica, no existiría necesidad de ajustar la dosis. No se recomienda su uso en embarazadas o durante la lactancia.

La betahistina en la enfermedad de Ménière

La eficacia y seguridad de este fármaco ha sido demostrada, según los autores, en numerosos estudios clínicos. Frew y Menon realizaron un estudio clínico pionero de casos y controles para evaluar la eficacia y seguridad del clorhidrato de betahistina en la enfermedad de Ménière. El objetivo de esa investigación fue evaluar el efecto de la betahistina sobre los síntomas de la enfermedad de Ménière durante nueve meses. Veintiocho pacientes con enfermedad de Ménière fueron admitidos para el estudio llevado a cabo en el *Newcastle University Hospitals Group*, del Reino Unido. El diagnóstico se basó en los ataques paroxísticos de vértigo rotatorio, *tinnitus* e hipoacusia neurosensorial fluctuante. La edad de los pacientes era de 28 a 63 años (promedio 45 años), y la duración de la enfermedad era de 2 a 20 años (promedio 7 años). En ese estudio se registró una mejoría estadísticamente significativa a favor del tratamiento con betahistina con respecto al vértigo, el *tinnitus* y la hipoacusia neurosensorial; el vértigo fue el síntoma con mejor respuesta. En un estudio multicéntrico de casos y controles dirigido por Mira y colaboradores, de la Universidad de Pavia, Italia, se evaluó la eficacia y seguridad de la betahistina en 144 pacientes con ataques recurrentes de vértigo que recibieron diagnóstico de enfermedad de Ménière o de vértigo paroxístico benigno de probable origen vascular. Luego de tres meses de tratamiento, la betahistina redujo significativamente el número de episodios de vértigo, su intensidad y su duración, en comparación con placebo, tanto en la enfermedad de Ménière como en el VPPB. Los síntomas asociados (*tinnitus*, náuseas y vómitos) también disminuyeron en forma significativa, y la diferencia entre la betahistina y el placebo fue considerable desde el primer mes de tratamiento. Según los autores, tanto los criterios de los médicos como la opinión de los pacientes sobre la eficacia y la aceptabilidad del tratamiento coincidieron acerca de la superioridad de la betahistina.

Por otra parte, Djellilovic-Vranic y colaboradores llevaron a cabo un estudio comparativo de betahistina frente a cinnarizina, con el objetivo de determinar cuál de estas drogas es más efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Ménière. Ambos

fármacos son derivados de la histamina, pero mientras que la betahistina muestra un efecto agonista más débil sobre los receptores H1 de histamina y un efecto más potente sobre los receptores H3, la cinnarizina parece tener un efecto más potente sobre los receptores H1. De acuerdo con estos investigadores, luego de un mes de terapia, la betahistina mostró mejores resultados en cuanto a la reducción de los síntomas, en comparación con los efectos observados con la cinnarizina.

Un estudio de Colletti comparó la eficacia de la betahistina y la acetazolamida en la prevención de la necesidad de la neurectomía vestibular en los pacientes con enfermedad de Ménière grave e incapacitante. La eficacia de los tratamientos farmacológicos en facilitar la compensación posoperatoria del equilibrio luego de la neurectomía vestibular también fue evaluada. La betahistina parece ser la opción farmacológica más eficaz para prevenir la neurectomía vestibular en los pacientes con enfermedad de Ménière grave y para facilitar la compensación vestibular posoperatoria en los pacientes que fueron sometidos a la neurectomía vestibular.

Ganana y colaboradores, de la Universidad Federal de San Pablo, en Brasil, compararon la eficacia y tolerabilidad de la betahistina dos veces al día y tres veces al día en la enfermedad de Ménière. Un metanálisis reciente, dirigido por Nauta, evaluó 12 estudios clínicos a doble ciego, aleatorizados, de casos y controles, que evaluaron la eficacia de la betahistina en los pacientes con enfermedad de Ménière o vértigo vestibular. El punto final clínico fue la opinión general del autor sobre la respuesta del tratamiento de los síntomas de vértigo, luego de por lo menos cuatro semanas de tratamiento.

Los estudios aleatorizados controlados incluidos en el metanálisis fueron completados entre 1966 y 2010. La dosis diaria total de la betahistina varió entre 16 y 48 mg, y la duración del tratamiento fue desde 14 días hasta tres meses. La betahistina mostró un efecto positivo estadísticamente significativo en los pacientes con vértigo vestibular o enfermedad de Ménière, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (*odds ratio* [OR] 2.58; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.67 a 3.99). De acuerdo con los autores, esto significa que, en promedio, la probabilidad de un resultado favorable es casi dos veces mayor para los pacientes tratados con betahistina que para los pacientes que recibieron placebo. Los análisis de los subgrupos indicaron también un beneficio estadísticamente significativo de la betahistina para cada afección (vértigo vestibular o enfermedad de Ménière).

Para la enfermedad de Ménière, el OR fue de 3.37 (IC 95%: 2.14 a 5.29), mientras que para el vértigo vestibular, el OR fue de 2.23 (IC 95%: 1.20 a 4.14). Por lo tanto, las pruebas científicas avalaron el beneficio terapéutico de la betahistina, tanto para la enfermedad de Ménière como para el vértigo vestibular.

La betahistina en el VPPB y otros síndromes vertiginosos

Se realizó un estudio clínico a doble ciego, aleatorizado y controlado para evaluar los efectos de la betahistina agregada a la maniobra de Epley en la calidad de vida de los pacientes con VPPB. En ese estudio, llevado a cabo por Guneri y Kustutan, se incorporaron 72 pacientes que fueron asignados a tres esquemas terapéuticos diferentes. El primer grupo fue tratado solamente con la maniobra de Epley. El segundo grupo recibió placebo dos veces al día durante una semana, además de la maniobra de Epley, y el tercer grupo fue tratado con betahistina en dosis de 48 mg/día (24 mg por vía oral dos veces al día) durante una semana, además de la maniobra de Epley. La eficacia y la seguridad fueron evaluadas en cada grupo, como también entre ellos por medio de cuatro diferentes escalas para el vértigo

go y sus síntomas. La maniobra de Epley, sola o combinada con la betahistina o el placebo, fue muy efectiva y demostró una tasa de éxito muy elevada (86.2%). Sin embargo, la betahistina agregada a la maniobra de Epley fue más eficaz que la maniobra de Epley sola o combinada con placebo para el control de los síntomas vertiginosos ($p < 0.05$). La betahistina también mejoró la calidad de vida de los individuos con vértigo vestibular periférico, al disminuir la frecuencia de los ataques y los mareos, y mejorar las condiciones generales de los pacientes.

Se llevó a cabo una revisión de la bibliografía a partir de los estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, de grupos paralelos o cruzados de la administración de betahistina en comparación con placebo. La selección de los estudios fue limitada a aquellos que evaluaron la betahistina comparada con placebo en pacientes con síntomas vertiginosos no relacionados con la enfermedad de Ménière. A partir de las palabras clave seleccionadas, fueron extraídas 104 publicaciones desde tres bases de datos globales. De estos estudios, sólo siete fueron finalmente seleccionados para el metanálisis, de acuerdo con los criterios preestablecidos, y en total incluyeron 367 pacien-

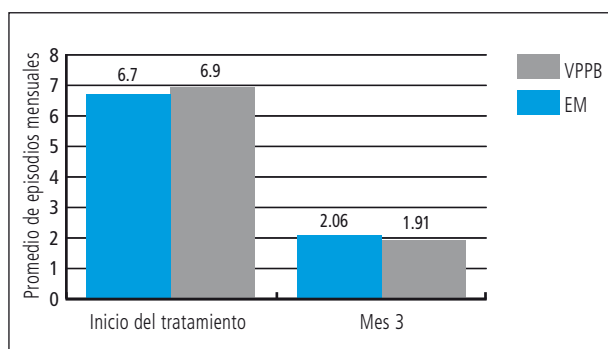


Figura 1. Eficacia de la betahistina en el tratamiento del vértigo periférico

Número de episodios de vértigo al inicio del tratamiento y a los tres meses de la administración de betahistina. Enfermedad de Ménière: disminución de 6.7 a 2.06 ataques mensuales de vértigo. Vértigo posicional paroxístico benigno: disminución de 6.9 a 1.91 ataques mensuales de vértigo.

tes. Las dosis diarias de la betahistina variaron entre 32 mg/día y 48 mg/día, y la duración del tratamiento, entre uno y tres meses. Los resultados del metanálisis avalan el beneficio terapéutico de la betahistina frente al placebo. La muestra total indica un OR de 3.52 (IC 95%: 2.40 a 5.15) y un riesgo relativo de 1.78 (IC 95%: 1.48 a 2.13) a favor de la betahistina. El metanálisis confirmó el beneficio de la betahistina para el tratamiento de diferentes síndromes vertiginosos no relacionados con la enfermedad de Ménière.

Conclusión

Las causas más comunes de vértigo periférico son los trastornos vestibulares. Su tratamiento requiere un acercamiento multidisciplinario que usualmente incluye medicación, fisioterapia y modificaciones del estilo de vida. La etiología del síndrome de Ménière, del VPPB y de los demás tipos de vértigo periférico no está completamente clara, por lo tanto no es posible aún conocer el mecanismo exacto por el cual actúan las drogas usadas para estas afecciones.

En la práctica clínica los fármacos histaminérgicos son los más ampliamente utilizados, si bien el mecanismo por el cual la histamina regula la función vestibular no está del todo claro. La betahistina es un análogo de la histamina con potente efecto antagonista de los receptores H3, y un débil efecto agonista de los receptores H1. La eficacia y la seguridad de la betahistina son apoyadas por los resultados de diversos estudios a doble ciego, aleatorizados y con control activo, en numerosos pacientes. Este fármaco tiene, según los autores, un excelente margen de seguridad, y las reacciones adversas son leves y fácilmente tratables, sin que se hayan comunicado efectos adversos graves con su uso.

En la enfermedad de Ménière, la betahistina ha demostrado mejorar el control del vértigo, el *tinnitus* y la pérdida de audición. En el caso del VPPB y de los otros tipos de vértigo con origen periférico, su eficacia se debe a que coadyuva en la compensación vestibular. De acuerdo con estudios clínicos y metanálisis recientes, 48 mg diarios de betahistina durante tres meses son un tratamiento seguro y efectivo para la enfermedad de Ménière y los diferentes tipos de vértigo periférico.

Comentario crítico

Uso de la Betahistina en la Práctica Clínica



Guillermo Videla

Médico Neurólogo, Prof. Adjunto de Neurofisiología, Instituto Universitario del Hospital Italiano; Jefe de sección de Trastornos de Marcha y Equilibrio, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El artículo que acabamos de leer recopila de manera muy completa toda la información que contamos con respecto a la betahistina y cómo su acción sobre el sistema histaminérgico genera cambios a nivel del flujo circulatorio en la estría vascular coclear.

Mi aporte a este excelente trabajo será agregar una visión práctica respecto de lo anteriormente descripto.

Los síntomas vestibulares obedecen a múltiples causas, por lo tanto, siempre, la primera medida a tener en cuenta es, justamente: identificar la causa. Es difícil, si no imposible, evaluar un tratamiento para el vértigo cuando no ha sido determinada su etiología.

Particularmente me refiero a aquellos trabajos que hablan de síndrome vestibular en general, donde es altamente probable que los tratamientos inespecíficos no sólo no sean eficaces, sino que, además, puedan agravar el cuadro o enlentecer su recuperación. Ejemplos de ello son la utilización de supresores vestibulares o la no realización de maniobras de reposicionamiento en pacientes con vértigo posicional paroxístico benigno. Ahora, volviendo específicamente a la betahistina, entiendo que su indicación y utilización en el síndrome de Ménière sí está debidamente comprobada. En la literatura científica actual podemos dividir los trabajos publicados en dos escuelas: la estadounidense y la europea.

En los Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) aún no ha aprobado el uso de la betahistina. Por esto, específicamente para el síndrome de Ménière, observamos que hay pocos estudios que respalden su utilización y por eso se ha optado por administrar otro tipo de drogas como los diuréticos o los corticoides.

En cambio, en Europa, debido a que la indicación y el uso de la betahistina llevan años de haber sido aprobados (se trata, además, de una droga de diseño europeo), para su empleo en el síndrome de Ménière es donde encontraremos mayor experiencia con buenos resultados. Strupp y colaboradores, en Alemania, han publicado diferentes trabajos donde demuestran que el control de la sintomatología y de las crisis en la enfermedad de Ménière es mejor con dosis más altas de betahistina y cuando es mayor el tiempo de utilización de la droga. Estos autores aconsejan incrementar la dosis gradualmente hasta lograr el control de las crisis de vértigo. Es importante destacar que se le debe explicar al paciente la necesidad de esperar un tiempo prudencial, mínimo de cuatro a seis semanas, antes de evaluar el éxito o el fracaso de este tratamiento, ya que una crisis vertiginosa durante los primeros días del inicio de la terapia con betahistina no es motivo para interrumpirla.

En mi propia experiencia considero el uso de la betahistina como un tratamiento de primera línea para la enfermedad de Ménière; con muy buena tolerancia, excelente eficacia y bajo nivel de efectos adversos. Además, el hecho de no interferir negativamente con la rehabilitación vestibular la convierte en una excelente herramienta terapéutica (a diferencia de otras drogas supresoras vestibulares, que sí lo hacen). La dosis inicial que utilizo es de 24 mg cada 12 horas y aproximadamente el 70% de los pacientes logran un adecuado control de las crisis a largo plazo con la betahistina como única droga, asociada con una dieta con restricción de sodio.