

**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

**NISTAGMO INDUCIDO POR VIBRACIÓN MASTOIDEA COMO
PREDICTOR DE ATAQUES DE VÉRTIGO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE TRATADOS CON GENTAMICINA
INTRATIMPÁNICA.**

TESIS DOCTORAL

AUTOR: Susana MARCOS ALONSO

DIRECTOR: Ángel BATUECAS CALETRÍO

Tesis doctoral que opta al grado de Doctor por la Universidad de Salamanca

Tesis doctoral presentada por la graduada en Medicina, Susana Marcos Alonso, para optar al grado de Doctor en Medicina, realizada en el Departamento de Cirugía y Otorrinolaringología bajo la dirección del Prof. Dr. Ángel Batuecas Caletrío.



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

Dr. ÁNGEL BATUECAS CALETRÍO, Doctor Profesor Titular del Departamento de Otorrinolaringología y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía Cervicofacial en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, hace constar:

Que el trabajo titulado “NISTAGMO INDUCIDO POR VIBRACIÓN MASTOIDEA COMO PREDICTOR DE ATAQUES DE VÉRTIGO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE TRATADOS CON GENTAMICINA INTRATIMPÁNICA” ha sido realizado por Dña. Susana Marcos Alonso, que bajo mi dirección y supervisión reúne a mi entender los méritos suficientes de originalidad y rigor metodológico para que con su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente pueda optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.

Lo que firmo para que conste a los efectos oportunos en Salamanca a día 28 de noviembre de 2023.

Fdo: Ángel Batuecas Caletrío

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Angel Batuecas'.

«Un hombre joven y sano se siente atacado repentinamente y sin causa aparente de vértigo, malestar y náuseas; un miedo indescriptible hace que desaparezcan sus fuerzas... Frecuentemente, el enfermo pierde la audición, vacila y cae al suelo sin que pueda volver a levantarse...»

Prosper Ménière. (Enero de 1861, París)

A mis abuelos, a Pablo.

A Mario.

A mis padres.

“El éxito pierde el sentido si no puedo compartirlo con los míos.”

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han estado a mi lado en este proyecto.

Al Dr. D. Ángel Batuecas Caletrío, mi director de TFG, de Tesis, de mi vida como médico y al que debo la elección de mi formación en Otorrinolaringología. Por proporcionarme la oportunidad, el apoyo y dedicación para iniciar y finalizar este trabajo. Por sus conocimientos, horas de trabajo, accesibilidad y disponibilidad. Y, especialmente, por su paciencia, cariño y confianza depositada en mí desde que fui su alumna interna. Por guiar este camino y e iluminarme cuando lo he necesitado.

A todos los adjuntos del Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía Cervicofacial de Salamanca, de los que tengo la suerte de seguir aprendiendo, por su apoyo, reconocimiento y la enseñanza y oportunidades que me han brindado.

A mis compañeros residentes de ORL, quienes me han brindado su apoyo impulsándome de diversas maneras a alcanzar este logro. Y especialmente, a Chiara y Victoria por, además, los ratos de ocio y desahogo necesarios para mantenerme en curso y por estar ahí cuando las he necesitado sin importar lo trivial que haya sido el problema.

A mis amigos, a los de siempre, por seguir a mi lado y celebrar mis logros como suyos, y a los que ahora en un futuro serán también los de siempre, por escucharme, por recordarme cada vez que ha sido necesario que podía con esto y “que nada nos pare”, por los secuestros al fin del mundo, que espero que siempre nos pille bailando alguna canción.

A mi abuela y a mi abuelo, por su cariño, apoyo y amor incondicional y eterno. Por enseñarme a amar lo cotidiano porque no existirá siempre.

A mi hermano, lo más importante que tengo y la persona que me levantó sin saberlo, por recordarme cada día el valor de lo que tenemos y lo afortunados que somos.

A Mario, por conocer más de mí que yo misma, por aceptarme y perdonar mis errores, por los abrazos que salvan, por soltarme y empujarme a seguir. Por estar desde siempre con los cinco sentidos.

Finalmente, a mis padres, mi ejemplo de constancia, trabajo, responsabilidad y coraje, por el esfuerzo para darme todo lo que he necesitado, por coserme las alas para conseguir todas las metas, proyectos y objetivos que se me han ocurrido y por siempre hacer todo lo que está en sus manos para que sea feliz. Por guiarme en el camino y buscar siempre lo mejor para mí y porque han entregado su vida para darme todas las herramientas necesarias para llegar hoy aquí.

“Doy gracias al pasado por darme un presente, les quiero (mucho) porque siempre me dan calor”.

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	10
GUÍA DE SIGLAS	20
1. INTRODUCCIÓN	26
1.1 EL OÍDO INTERNO	26
1.1.1 ANATOMÍA y FISIOLÓGÍA DEL SISTEMA VESTIBULAR y AUDITIVO	27
1.1.1.1 Laberinto posterior. Anatomía y fisiología.	27
1.1.1.2 Laberinto anterior. Anatomía y fisiología.	34
1.1.1.3 Inervación e irrigación	39
1.2 LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE.	41
1.2.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	41
1.2.1.1 Historia	41
1.2.1.2 Actualidad	43
1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	47
1.2.3 FISIOPATOLOGÍA.....	48
1.2.3.1 Teorías clásicas	49
1.2.3.2 Actualidad	50
Inmunidad y genética	51
1.2.4 SEMIOLOGÍA	58
1.2.4.1 Síntomas.....	59
1.2.4.2 Formas clínicas	62
1.2.4.3 Evolución natural.....	62
1.2.5 ETIOLOGÍA.....	64
1.2.6 DIAGNÓSTICO	66
1.2.6.1 Clínica	66
1.2.6.2 Exploración física.....	66
1.2.6.3 Pruebas complementarias.....	68
1.2.6.3.1 Valoración auditiva	68
1.2.6.3.2 Valoración vestibular	72
• Video Head Impulse Test (vHIT)	75
• Nistagmo inducido por vibración mastoidea (VIN)	89
VIN y EM	99
1.2.6.3.3 Imagen y laboratorio	100
1.2.6.4 Diagnóstico diferencial.....	101
1.2.7 TRATAMIENTO	102
1.2.7.1 Tratamiento médico y farmacológico	102
Susana Marcos Alonso.	14
Tesis doctoral.	

1.2.7.1.1	Fase aguda.....	102
1.2.7.1.2	Fase intercrisis.....	104
1.2.7.2	Tratamiento intratimpánico.....	106
1.2.7.3	Tratamiento quirúrgico.....	112
1.2.7.4	Perspectivas de futuro.....	113
2.	JUSTIFICACIÓN.....	116
3.	OBJETIVOS.....	120
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	120
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	120
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	122
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	122
4.1.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	122
4.1.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	122
4.2	PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA DE APLICACIÓN.....	123
4.2.1	ANAMNESIS.....	123
4.2.2	EXPLORACIÓN FÍSICA.....	123
4.2.3	AUDIOMETRÍA.....	124
4.2.4	REALIZACIÓN DEL VIN.....	124
4.2.4.1	Metodología.....	124
4.2.4.2	Aspectos prácticos.....	125
4.2.5	REALIZACIÓN DEL VHIT.....	126
4.2.5.1	Metodología.....	126
4.2.5.2	Aspectos prácticos.....	127
4.2.6	APLICACIÓN DE GENTAMICINA INTRATIMPÁNICA.....	128
4.3	OBTENCIÓN DE DATOS.....	129
4.3.1	DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	129
4.3.2	DATOS RECOGIDOS A LOS 6 MESES.....	130
4.3.3	DATOS RECOGIDOS DURANTE EL SEGUIMIENTO.....	130
4.4	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	132
5.	RESULTADOS.....	136
5.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA.....	136
5.1.1	EDAD.....	136
5.1.2	GÉNERO.....	137

5.1.3 LADO AFECTADO	138
5.1.4 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIA A LA GIT	138
5.1.5 USO PREVIO DE CCIT	140
5.1.6 CRISIS DE TUMARKIN	140
5.1.7 NÚMERO DE INYECCIONES DE GIT UTILIZADAS	141
5.1.8 VHIT	142
5.1.9 VIN.....	145
5.1.10 TIEMPO ENTRE CRISIS Y GIT	147
5.1.11 AUDICIÓN.....	148
5.2 ESTUDIO ANALÍTICO.....	149
5.2.1 VHIT VS VIN	149
5.2.1.1 Tablas de frecuencia.....	149
5.2.1.2 Correlación	154
5.2.2 ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.....	155
6. DISCUSIÓN	158
6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	158
6.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS	158
6.1.1.1 Edad.....	158
6.1.1.2 Género.....	158
6.1.1.3 Lateralidad.....	158
6.1.1.4 Crisis de Tumarkin	159
6.1.2 TRATAMIENTO IT.....	161
6.1.2.1 Duración de la enfermedad previo tratamiento con GIT	162
6.1.2.2 Uso de CCIT previo a GIT	162
6.1.2.3 Número de inyecciones de GIT.....	163
6.2 VIN y VHIT.....	164
6.2.1 VIN.....	164
6.2.2 VHIT	165
6.2.3 VIN VS VHIT	167
6.2.3.1 Las células ciliadas y el VIN.....	168
6.2.3.2 Función de supervivencia	171
6.2.3.3 Estimulación	171
6.3 AUDICIÓN	172
6.4 IMPORTANCIA DE NUESTRO RESULTADO	175
7. CONCLUSIONES	178

8. ANEXOS.....	182
8.1 Publicación Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.....	182
8.2 Premio a mejor Comunicación oral presentada en el XXVIII congreso regional de Otorrinolaringología de Castilla y León, Cantabria y La Rioja.	190
8.3 Primer premio de investigación en ORL 2023 de la Fundación GAES solidaria entregado en el marco del 74 congreso nacional de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello de 2023.	191
9. BIBLIOGRAFÍA	194

GUÍA DE SIGLAS

°/s: grados por segundo

3T: 3 teslas

AAO-HNS: Academia de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery

Ac: anticuerpo

AICA: arteria cerebelosa antero inferior

ATD: tracto ascendente de Deiter

ATL: audiometría tonal liminar

ATM: Articulación temporomandibular

aVOR: reflejo vestíbulo ocular angular

BVL: bilateral vestibular loss

BCV: bone conducted vibration

CAI: conducto auditivo interno

CCIT: corticoide intratimpánico

CHAMP: Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure

cm: centímetros

CMV: citomegalovirus

COR: reflejo cérvico ocular

Cr: cromosoma

CSC: canales semicirculares

CSH: canal semicircular lateral, externo u horizontal

CSP: canal semicircular posterior

CSS: canal semicircular superior

cVEMP: potencial miogénico evocado vestibular cervical

dB: decibelio

DEX: dexametasona

DFNA9: DeaFNess Autosomal Dominant 9

DS o Desv típ: desviación estándar

EcoG: Electrocoqueleografía

EM: enfermedad de Ménière

ENG: electronistagmografía

GIT: gentamicina intratimpánica

GM: gentamicina

h: horas

HC: célula ciliada, hair cell

HE: Hidrops endolinfático

HIT: head impulse test

HST: Test de agitación cefálica, por sus siglas en ingles, Head Shocking Test

Hz: herzio

IC: inmunocomplejos

Ig: inmunoglobulina

IP3: inositol trifosfato

IT: intratimpánico

iv: intravenoso

kg: kilogramo

LCR: líquido cefalorraquídeo

m: metros

(canal) MET: canal de transducción mecano eléctrica

mg: miligramo

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

mL: mililitro

MLF: fascículo longitudinal medial

MOC: maniobra oculocefálica

MP: metilprednisolona

MRDCJ: Ménière's Disease Research Committee of Japan

MT: membrana tectoria

NV: neuritis vestibular

OE: oído externo

OI: oído interno

OM: oído medio

PA: potencia de acción

PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

PS: potencial de sumación

PTA: pure tone average

PUVL: lesión unilateral vestibular parcial

RMN: resonancia magnética

s: segundos

SE: saco endolinfático

SEORL: Sociedad Española de otorrinolaringología de cabeza y cuello

SHIMP: suppression Head IMPulses

SPV: velocidad de fase lenta, slow phase velocity

SSCD: dehiscencia de canal semicircular superior

VIN o VIN: nistagmo inducido por vibración mastoidea, vibration induced nistagmus

TUVL: lesión unilateral vestibular total

UVL: lesión unilateral vestibular

VEB: virus Epstein-Barr

VEMP: potenciales evocados miogénicos

vHIT: Test de impulse cefálico videoasistido, video head impulse test

VHS: virus herpes simple

VNG: videonistagmografía

vo: vía oral

VOR: reflejo vestíbulo ocular

VP: vasopresina

VS: schwannoma vestibular, vestibular schwannoma

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EL OÍDO INTERNO

El oído interno está ubicado en el interior del hueso peñasco, en la pirámide petrosa, del hueso temporal. Está formado por un conjunto de cavidades óseas denominadas en conjunto *laberinto óseo o cápsula ótica*, formado por tres capas; periostal, encondral y endostal. A su vez el laberinto óseo se divide por una serie de membranas, que es denominado *laberinto membranoso*, que es el conjunto de tejido conjuntivo y epitelial que da soporte a los elementos sensitivos del oído interno y que se divide en una serie de cavidades que se comunican entre ellas dando lugar a canales que forman un sistema cerrado ocupado por contenido líquido. La parte anterior del laberinto (tanto óseo como membranoso) se denomina *cóclea* y la posterior, *vestíbulo*. En el primero se asienta el receptor de la audición y en el segundo el órgano del equilibrio (Basterra, 2009) (Figura 1).

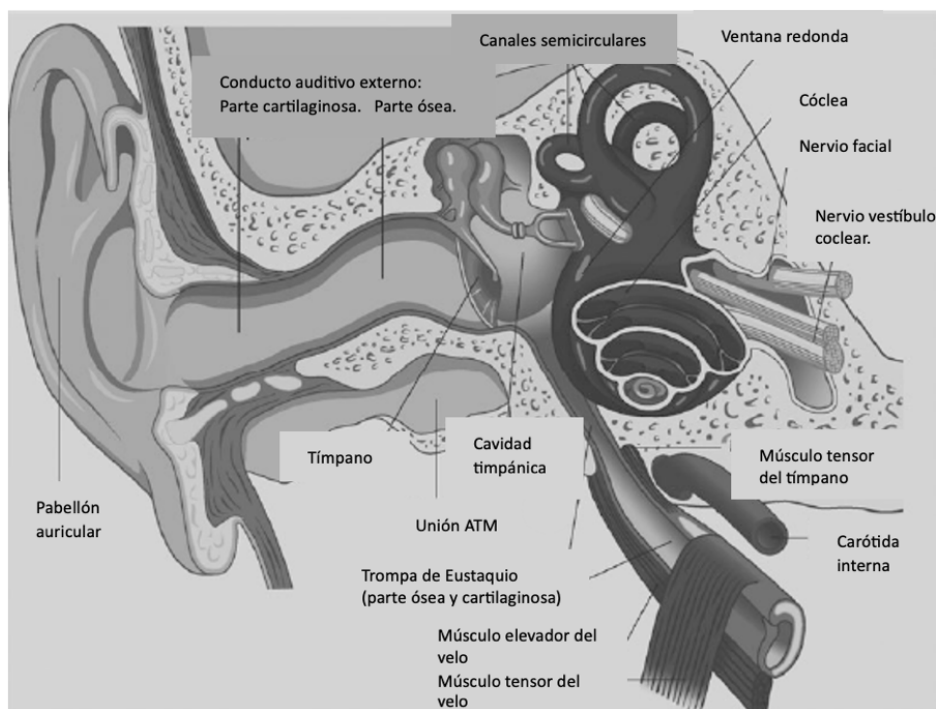


Figura 1: El oído. Adaptada de Boenninghaus y Lenarz 2007 en Basterra, 2009. (ATM: Articulación temporomandibular).

1.1.1 ANATOMÍA y FISIOLOGÍA DEL SISTEMA VESTIBULAR y AUDITIVO

1.1.1.1 *Laberinto posterior. Anatomía y fisiología.*

Los receptores vestibulares se forman de la placoda ótica, que aparece a los 19-21 días de desarrollo embrionario y a los 28 días se invagina en el mesénquima cefálico para formar el *otocisto*. Los receptores vestibulares derivan de los diversos pliegues que se forman en el *otocisto*, pudiéndose identificar a las 6,5 semanas los tres canales semicirculares (CSC), el utrículo, el sáculo y el saco endolinfático. Los epitelios sensoriales del laberinto posterior aparecen formados por células indiferenciadas que entre las 8 y 10 semanas se diferencian en dos tipos morfológicos (botella y cilíndrica, claras y oscuras respectivamente) (Basterra, 2009). Cada célula contiene, en su polo apical, un mechón de estereocilios dominado por un kinocilio más largo (De Juan et al, 2013). La ciliogénesis vestibular se inicia en los precursores procentriolares situados cerca del núcleo y va emigrando hacia la superficie apical celular alineada alrededor del kinocilio y filamentos perpendiculares de los estereocilios (Basterra, 2009).

Podemos diferenciar dos tipos de células. La célula **tipo I**, en forma de botella, en su extremo apical se continúa con un área formada por filamentos horizontales y verticales (plano cuticular), esta agrupación de estereocilios se dispone en hileras de tal manera que la fila más alta se encuentra próxima al kinocilio. El kinocilio se encuentra en el extremo apical celular desprovisto de plano cuticular y es el sustrato morfológico de una polaridad celular determinada. En el CSC externo está en el polo más próximo al utrículo y en los CSC posterior y superior, en el polo más alejado del utrículo. En el polo basal celular las vesículas sinápticas se disponen alrededor del cuerpo sináptico, las terminaciones aferentes pueden rodear a una sola célula o a dos a la vez y las eferentes hacen sinapsis con el cáliz en su base. La célula **tipo II**, en forma cilíndrica, se diferencian de las tipo I en la innervación. Sus terminaciones nerviosas eferentes terminan haciendo contacto sólo con el polo basal (Basterra, 2009). Existen además células de soporte que son cilíndricas y se extienden desde la membrana basal hasta la superficie libre de epitelio (Figura 2).

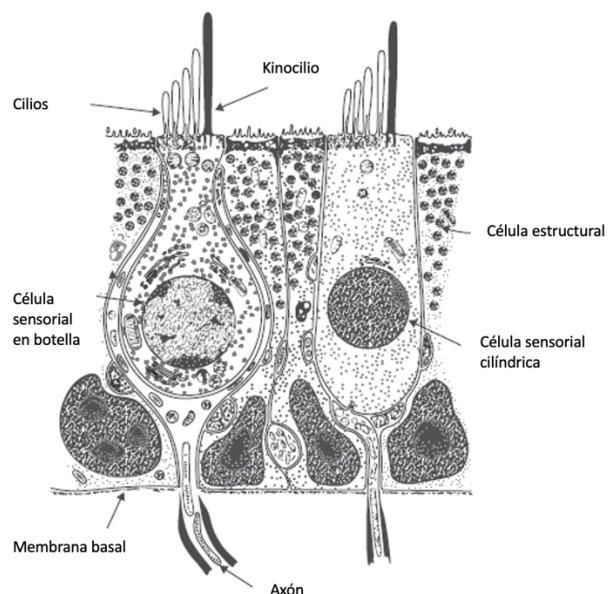


Figura 2: Células ciliadas vestibulares. Representación esquemática de los dos tipos de receptores de células ciliadas en mamíferos. La más redondeada es la tipo I, la más alargada la tipo II (Engstrom et al. en Bateria, 2009).

El laberinto posterior tiene una parte central denominada *vestíbulo* y se sitúa entre el conducto auditivo interno (CAI) y la caja del tímpano, su eje longitudinal forma un ángulo de 53° con el CAI (De Juan, 2013). Se continúa por su parte anterior con la cóclea, por su parte posterior y superior con los CSC, y por su parte posterior con la fosa craneal posterior a través del *acueducto del vestíbulo*, que contiene el canal endolinfático, el saco endolinfático y una vena satélite. El vestíbulo tiene una forma ovoide irregular y en sus paredes se observan distintos orificios correspondientes a los CSC, las ventanas oval y redonda, la porción inicial de la cóclea, el acueducto del vestíbulo y pequeñas perforaciones que permiten el paso de las ramas del nervio vestibular superior e inferior. El acueducto del vestíbulo conecta el vestíbulo con la fosa posterior. Es un canal que tiene un trayecto intrapetroso de 8mm dividido en dos partes, primero asciende 1.5mm, y después se dirige al seno sigmoide y se abre en la cara posterosuperior de la pirámide petrosa en la *fosita ungueal*, entre el seno lateral y 10mm posteriormente al CAI, dicha apertura corresponde al *seno endolinfático* (Campos y López-Cepero, 2009). En este laberinto distinguimos entonces el sistema endolinfático, los elementos sensitivos y órganos del equilibrio de los CSC, el sáculo, el utrículo, el sistema endolinfático (Figura 3).

Los CSC son tres tubos (externo, lateral u horizontal, CSH; anterior o superior, CSS y posterior, CSP) cuya parte ósea tiene forma de bucle incompleto y un diámetro de unos 0.8mm. Se abren al vestíbulo por sus dos extremos, y el extremo más dilatado corresponde a la *cresta ampular* o *ampolla*, que tiene una zona perforada por donde pasan las ramas de los nervios ampulares y es donde se localizan las células epiteliales (de sostén y sensitivas) (Campos y López-Cepero, 2009). El epitelio está formado por las células de sostén, tipo I y tipo II ya descritas. Las tipo I son más frecuentes en la cresta y la tipo II en la periferia. Sobre las células de sostén se dispone la *cúpula*, que está por encima del epitelio sensorial de la cresta. Sus canales membranosos tienen la misma forma, dirección y longitud que su esqueleto óseo, pero su calibre es un cuarto el calibre de su parte ósea. Los extremos no ampulares de los CSC superior y posterior se reúnen en la *comunis*. El CSC lateral es el más corto (15mm), su convexidad lateral y posterior se relaciona hacia abajo y atrás con el antro mastoideo, hacia abajo y delante con la pared interna de la caja timpánica y está justo encima y detrás del canal facial. El CSC superior (16mm) está verticalmente sobre el vestíbulo y perpendicular al eje del peñasco, separándose solamente por una delgada lámina ósea de la meninge y se corresponde con la eminencia arcuata. El CSC posterior es el más largo (20mm) y su plano es paralelo al eje del peñasco. Su ampolla lateralmente se corresponde con el seno timpánico del oído medio (De Juan, 2013).

El utrículo se sitúa en la parte posterosuperior del vestíbulo óseo y recibe los dos extremos de los CSC, está adosado por su cara medial a la fosita ovoide. El sáculo es más pequeño y de su parte inferior sale el *canal de Hensen*, que se comunica con el *canal coclear*. Las *máculas* son los órganos receptores con células de sostén y sensitivas (tipo I y II) y una capa desprovista de células (*striola*) y están en el suelo del utrículo y la cara profunda del sáculo. Las máculas utriculares están en posición horizontal y las saculares en sagital, por lo que constituyen un sistema antagónico. Además, en las máculas encontramos los otolitos u otoconias. La membrana otolítica está sobre el neuroepitelio y tiene tres capas: la formada por los otolitos, una capa gelatinosa de mucopolisacáridos neutros sobre la que están los otolitos y la red submembranosa con una malla fibrilar en la que penetran los estereocilios (De Juan, 2013). En la zona proximal se disponen los otolitos y en la medial, el epitelio sensorial. Aquí, las células tipo I se disponen en la

striola utriculosacular y las tipo II, en la periferia de la mácula. La forma de los otolitos en mamíferos es de prisma hexagonal, con extremos piramidales y tres facetas romboédricas con un ángulo de 102º entre ellas en humanos. Su longitud es de 0,1-30 μm . Se producen tras la calcificación de células de los epitelios sensoriales maculares que sufren una extrusión hacia el espacio endolinfático de la membrana otolítica, donde se cristalizan en hidroxapatita (Campos y López Cepero, 2009).

De la cara interna del utrículo y posterior del sáculo nacen los *canales utricular* y *sacular* respectivamente, que se reúnen para dar lugar al *conducto o canal endolinfático*, que va a desembocar al *saco endolinfático*. Todo ello forma el sistema endolinfático (Campos y López-Cepero, 2009). En el segmento utricular se forma un pliegue de membrana llamado *válvula de Bast*. El saco endolinfático, una prolongación intracraneal del laberinto membranoso, mide 8-10mm de ancho y sobrepasa la *fosita ungueal*. Se sitúa en una envoltura conjuntiva muy vascularizada, separada del cerebelo por la duramadre, que interviene en la regulación de los flujos hídricos y electrolíticos. Ante traumas laberínticos (como la enfermedad de Ménière (EM) o inyección de sustancias externas al laberinto) su actividad aumenta. Su epitelio es capaz de reabsorber líquido endolinfático y fagocitar detritus celular (Campos y López-Cepero, 2009).

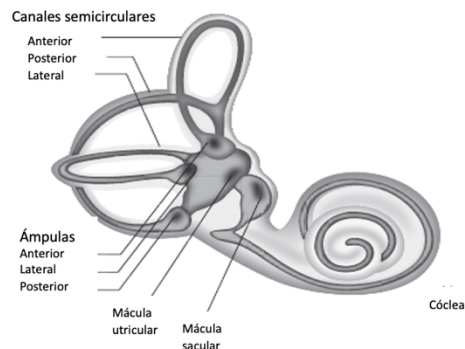


Figura 3: representación esquemática del laberinto membranoso. Adaptado de Bronstein, 2013

Otro factor importante en la regulación del líquido endolinfático es la vascularización, que en el oído interno es de tipo terminal, es decir, son vasos únicos que se continúan con formaciones venosas. Por ello, el compromiso vascular es crítico, sobre todo en el laberinto membranoso anterior (Belinchon, 2009). La vascularización

del laberinto membranoso es independiente de la vascularización de la cápsula ótica y la arterial depende solamente de la *arteria auditiva interna o arteria laberíntica*. Lo más frecuente es que esta arteria nazca de la arteria cerebelosa antero-inferior (AICA) (o arteria cerebelosa media), que es rama de la arteria basilar, aunque también puede nacer de forma directa de la arteria basilar. Entra por el CAI irrigando los nervios, la duramadre y el hueso adyacente y, en el CAI, se divide en dos ramas: *arteria vestibular anterior y la coclear común*. La arteria vestibular anterior da ramas para el utrículo, CSC superior y externo y una pequeña parte del sáculo; y la arteria coclear común se divide, a su vez, la *arteria coclear principal y la arteria cócleo-vestibular*. La arteria coclear principal irriga fundamentalmente el laberinto anterior y la arteria cócleo-vestibular se divide en la *arteria coclear*, que irriga el cuarto basal de la cóclea y de la columela, y la *arteria vestibular posterior*, que irriga la mayor parte del sáculo y la ampolla del CSC posterior. Una parte mayoritaria de la irrigación arterial del laberinto membranoso posterior está destinada a las máculas y las crestas ampulares (Gracia Simón, 2021).

Cada canal semicircular está diseñado para transducir la aceleración angular (rotación cefálica) mientras que el sáculo y utrículo transducen la aceleración lineal (de lado a lado, arriba abajo y adelante atrás) o la inclinación (cambio de orientación). Los CSC están angulados 90° entre ellos, por lo que la información sobre la aceleración angular es en las tres dimensiones. El sáculo y el utrículo también son perpendiculares entre sí, por lo que la información sobre la aceleración lineal se recibe del mismo modo de las tres dimensiones del espacio (Bronstein, 2013). Además, los CSC de cada lado tienen correspondencia en la orientación espacial, así el CSS de un lado se encuentra en el mismo plano que el CSP del lado contrario (Campos y López-Cepero, 2009). Los dos canales laterales están en un mismo plano formando un ángulo de 30° con el plano de Francfort que pasa por el polo superior del CAE y el borde inferior orbitario. Así están en un plano horizontal durante la marcha delimitando el plano fisiológico de la cabeza (figura 4). Los canales verticales superior y posterior están en planos perpendiculares al lateral (De Juan, 2013).

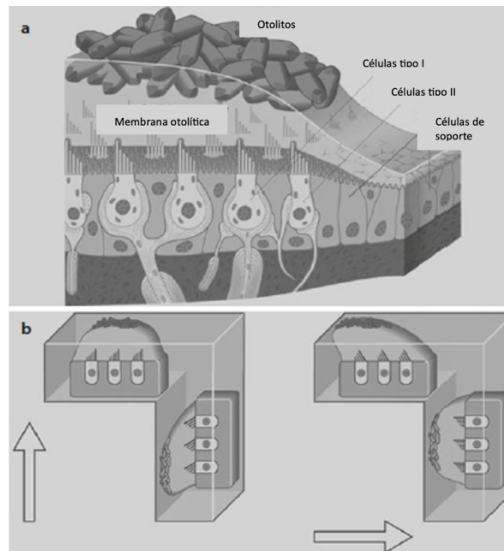


Figura 4: a; Representación de la mácula de los órganos otolíticos. b; deflexión de los cilios durante las aceleraciones lineales, vertical en sáculo, horizontal en utrículo (Adaptada de: Schaaf, 2021).

El sistema vestibular se encarga de la orientación de la cabeza respecto a la gravedad y el sentido del movimiento de la cabeza. Esto se realiza por la flexión por inercia de los cilios de las células ciliadas en el laberinto, en la cresta de los tres canales semicirculares (CSC) y la mácula del sáculo y el utrículo. El laberinto membranoso se continúa con la endolinfa, un líquido con alto contenido de potasio en contraste con la perilinfa, que tiene alto contenido en sodio, y se continúa con el líquido espinal a través del *acueducto coclear* en el canal del hueso temporal. Dado que la fuerza es igual a la masa por la aceleración, los cilios de las células ciliadas se pueden doblar (es decir, desplazar) solo por aceleración y no por velocidad (Bronstein, 2013).

Las células ciliadas tienen, como dijimos, un kinocilio y unos 40-70 estereocilios; cuando los estereocilios se doblan hacia el kinocilio, la célula se despolariza y esto incrementa el disparo neural de su célula ganglionar; cuando se doblan alejándose del kinocilio, se hiperpolariza la célula y ello reduce la actividad neural hacia la célula ganglionar (figura 5).

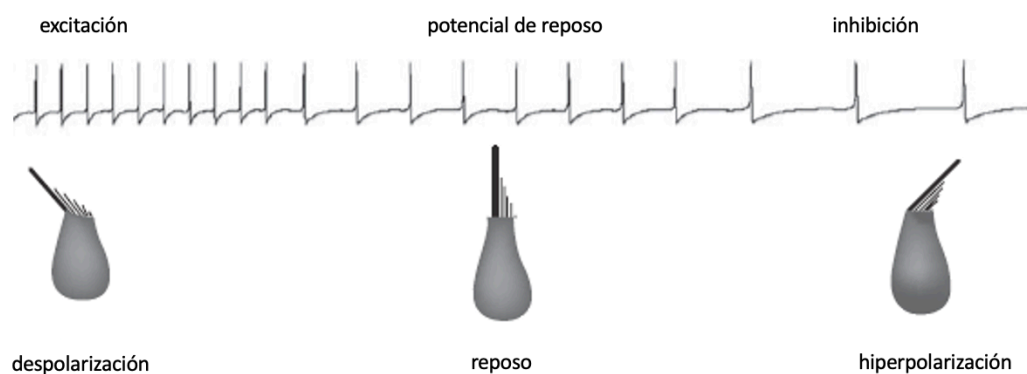


Figura 5: Esquemización de la activación celular (Bronstein, 2013).

El equilibrio humano se basa en un sistema en el que existen tres niveles de información: sensibilidad profunda o propiocepción, visual y laberíntica. La regulación se realiza en el sistema nervioso central a varios niveles (corteza, mesotroncoencéfalo, cerebelo y médula espinal). En los CSH el movimiento endolinfático ampulípeto es el más activo, siendo el ampulífogo hipoexcitante. En los verticales, la respuesta es contraria. Las otoconias, constituidas por microcristales de hidroxapatita, tienen un peso superior al de la endolinfa (2.74 veces superior) por lo que la fuerza gravitacional actúa por presión sobre el epitelio de estos mecanorreceptores. Cualquier estímulo mecánico será máximo sobre uno de los epitelios y mínimo sobre el contrario. El estímulo mecánico y el desplazamiento de la membrana otolítica provocarían la despolarización de la célula receptora con apertura de sus canales iónicos de transducción bioeléctrica (Basterra, 2009).

El primer eslabón de la vía aferente es el VIII par craneal, que une los troncos vestibular y coclear, y se dirige al ganglio de Scarpa como primera neurona de esta vía. El nervio vestibular tiene dos raíces, superior e inferior. La superior lleva la información de los CSH, CSS y del utrículo y sáculo; el inferior, del CSP y sacular inferior. Desde el conducto auditivo interno (CAI) donde se encuentra con el contingente coclear, se dirigen al tronco encefálico a través de la fosa lateral del surco bulbotuberancial, donde se relaciona medialmente con el nervio intermediario de Wrisberg y la raíz motora del facial y lateralmente con el nervio auditivo (Basterra, 2009).

1.1.1.2 Laberinto anterior. Anatomía y fisiología.

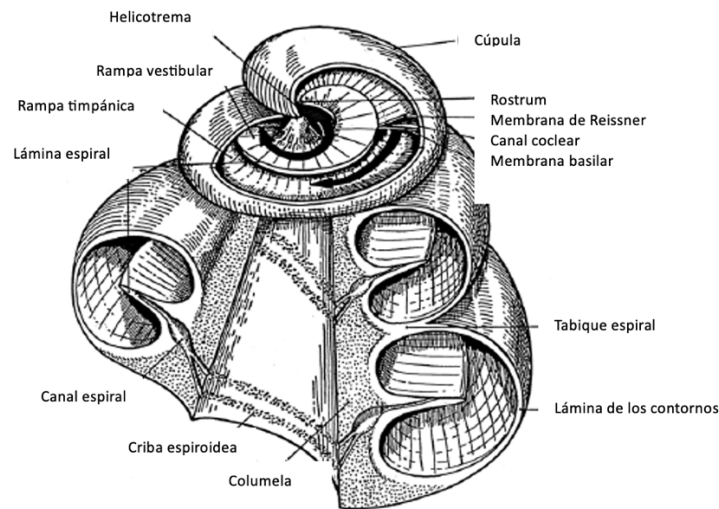


Figura 6: Representación de la cóclea (adaptado de: Legent et al, 1957).

La parte ósea está formada por la *cóclea ósea* y el *acueducto de la cóclea* y la parte membranosa por el *canal coclear* con dos porciones, una corta horizontal y una espiral más larga que recorre el trayecto de la cóclea ósea. La cóclea tiene forma de caracol, unos 30mm de largo, 1-2mm de diámetro y describe dos vueltas y media sobre un eje llamado *columela o modiolo*. La columela contiene canales que contienen las ramas del nervio coclear. Cada vuelta se une a la precedente constituyendo el tabique espiral, este termina en la cima por un borde libre: el *pilar*. La pared externa constituye la *lámina de los contornos*. El modiolo es como un cono acostado cuya cima está en relación el protímpano y su base constituye la *fosita coclear*, que es la parte antero inferior del fondo del CAI. El tubo coclear tiene un segmento recto de 4-5mm debajo del vestíbulo que acaba en la ventana redonda. El segundo segmento está enrollado y se adentra en el CAI, su primera vuelta (*espira basal*) forma el promontorio sobre la cara interna de la caja timpánica. Se dirige anterior y superior para terminar a 1.5mm por delante y hacia dentro de la ventana oval, separada del vestíbulo por la primera porción del nervio facial. La otra vuelta y media es anterior y acaba en la cúpula.

En el eje óseo central se encuentra una formación óseo-membranosa constituida por la *lámina espiral*, que sería su parte ósea, y la *membrana basilar*, que es la continuación de la lámina espiral en su extremo distal. Esta formación general dos compartimentos: la *rampa timpánica* y la *vestibular*, tapizada por una capa de periostio

que se engruesa en dos zonas. En la periferia forma el ligamento espiral y en el extremo columelar forma el labio del limbo.

La lámina espiral es una lámina ósea separada del modiollo, la membrana basilar se inserta en su borde libre, delimitando dos rampas: vestibular (hacia el ápex) y timpánica (hacia la base). Termina en el pilar, en un borde libre en forma de gancho que forma con la bóveda de la cúpula el *helicotrema*, que comunica las rampas timpánica y vestibular. El *canal de Rosenthal* está excavado en la parte periférica de la columela, a nivel de inserción de la lámina espiral y aloja el ganglio de Corti.

El acueducto coclear presenta un orificio sobre la pared medial de la porción no enrollada del caracol 1mm delante de la ventana redonda. Su canal de 10-13mm va hacia atrás y abajo, inferiormente a la ampolla del CSP y paralelo después al borde inferior del CAI, para finalizar en la cara inferior de la pirámide petrosa entre la fosa yugular y el canal carotídeo. Comunica con el espacio subaracnoideo (De Juan, 2013).

El canal coclear es un tubo de 30mm que tiene un segmento corto que acaba en la fosita coclear, en cuya cara superior nace el *ductus reuniens de Hensen* que se comunica con el sáculo. El segundo segmento se enrolla en el caracol óseo, en el espacio entre el borde libre de la lámina espiral y la lámina de los contornos. Tiene una cara superior o vestibular llamada *membrana de Reissner* que separa el canal coclear de la rampa vestibular y una cara externa formada por el ligamento espiral, que es la zona de adherencia entre el canal coclear y el endostio del caracol. La cara inferior se forma por la membrana basilar que va desde la lámina espiral ósea a la cresta basilar y separa el canal coclear de la rampa timpánica, sobre ella se sitúa el órgano de Corti. El ligamento espiral tiene cuatro relieves: la cresta, eminencia sobre la que se inserta la membrana de Reissner; el rodete espiral, formado por un canal venoso subyacente; la cresta basilar, sobre la que se inserta la membrana basilar; y la estría vascular, que tapiza en sus dos tercios superiores al ligamento espiral, constituye el único epitelio vascularizado del organismo y produce endolinfa (Patuzzi, 2011) (figura 7).

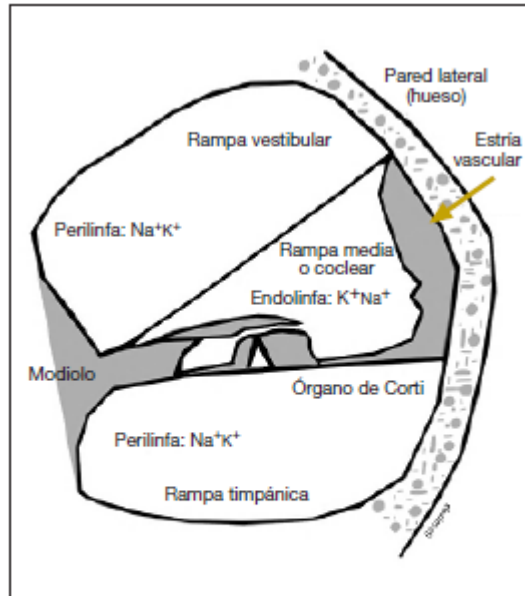


Figura 7: Esquema de una sección coclear representando las rampas vestibular, media y timpánica entre el modiolo y la pared lateral. Se indica la presencia de iones en la endolinfa y perilinfa, representando de mayor tamaño los más abundantes. Basterra 2003.

El canal coclear es por tanto un túnel triangular con recorrido espiral que conforma la rama central de la cóclea y está limitado por la membrana de Reissner, la porción del ligamento espiral que se sitúa entre la membrana basilar y la de Reissner y la porción periférica de la lámina espiral y la membrana basilar, que da soporte por su cara vestibular al órgano de Corti (Gracia Simón, 2021) (figura 8).

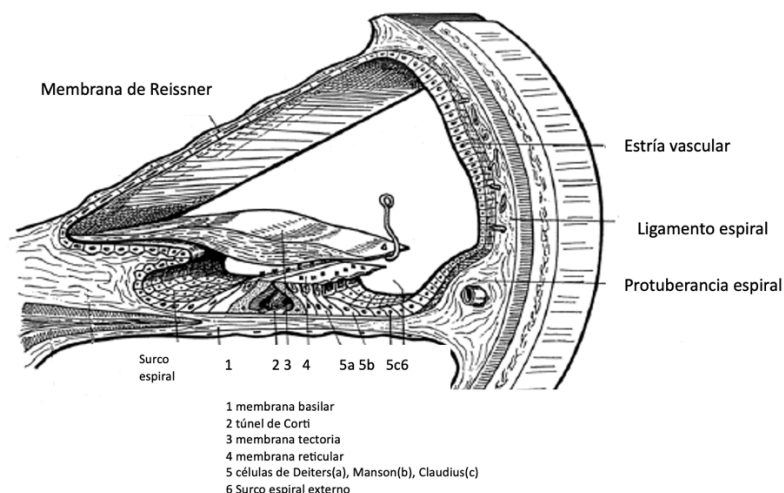


Figura 8: Representación del canal coclear. Adaptada de Legent et al, 1957.

Las rampas timpánica y vestibular contienen líquido perilinfático y la rampa coclear contiene la endolinfa. Ésta última difiere iónicamente de otros fluidos intra celulares, a diferencia de la perilinfa, ya que tiene alta concentración de potasio y baja de sodio.

En la cóclea, las ondas sonoras alcanzan distintos lugares según su frecuencia. Las ondas de alta frecuencia (los tonos agudos) se reflejan en el primer bucle, cerca del oído medio. Los de baja frecuencia (tonos graves) se reflejan al final de la cóclea, cerca del helicotrema, de esta manera cada frecuencia se refleja en un lugar específico (Schaaf, 2021) (figura 9).

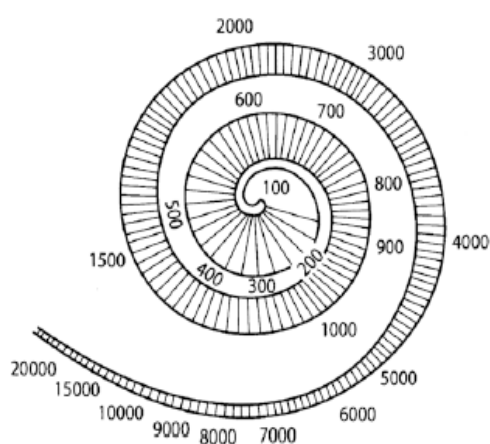


Figura 9: Localización de los sonidos en la membrana basilar. Schaaf, 2021.

El órgano de Corti (figura 10) es el encargado de convertir la energía mecánica en impulsos nerviosos. se encuentra en la membrana basilar, cubierto por la *membrana tectoria*, conectada con las células sensorias. La parte externa de la pared del canal auditivo, el ligamento espiral, lleva la vascularización (*stria vascularis*) que juega un importante papel en la producción de endolinfa. La perilinfa que rodea el laberinto membranoso se encuentra en el espacio perilinfático que está conectado con el fluido de la cavidad cerebral a través del canal perilinfático o acueducto coclear, que tiene un diámetro de 1-2mm y una longitud de 6.3mm. El conducto perilinfático empieza en la *scala tympani* justo en frente de la ventada redonda, tiene forma de S y termina en una abertura triangular en la parte posterior del hueso temporal. De todas sus células, aproximadamente 12000-20000 células ciliadas externas se encargan de moderar el

sonido amplificándolo o debilitándolo y aproximadamente 3000 son las células ciliadas internas receptoras que lo convierten a un impulso nervioso (Schaaf, 2021). Las células de sostén del órgano de Corti, que se fijan a la membrana basilar, son células sensoriales con forma de W que abierta hacia el modiolo y con propiedades contráctiles. Los pilares forman dos filas de células que se separan en su base y se reúnen en su cima formando el túnel de Corti que contiene cortilina (De Juan, 2013). Estas células sensoriales se diferencian en; células de Deiters, piramidales y sostén de las ciliadas externas; y las de Hensen (por fuera de las de Deiters) y Claudius. El órgano de Corti, a su vez, consta de diferentes membranas que permiten los movimientos de desplazamiento de las células y, con ello, la despolarización de las mismas: la membrana reticular, formada por fibras de colágeno, en relación con los polos apicales de las células de Deiters y las células ciliadas externas e internas; la membrana tectorial, elástica y gruesa, que recubre por fuera el órgano de Corti y que juega un papel importante en la fisiología de la audición, de manera que su desplazamiento es lateral con respecto a la membrana basilar y produce una deflexión de los cilios; y la membrana basilar, que tiene una estructura tonotópica, de tal manera que varía en masa y rigidez a lo largo de su longitud, por lo que su frecuencia de resonancia cambia según su posición, cerca de la ventana oval es más gruesa y rígida, pero a medida que se acerca al vértice de la cóclea o helicotrema, se vuelve más delgada y flexible. Este hecho afecta a la velocidad de propagación de las ondas sonoras y es responsable, en parte, del fenómeno de selectividad de frecuencias del oído interno. La membrana basilar está dividida en tres porciones, cada una con un rango de frecuencias: la porción apical (20 a 200 Hz), la porción media (200 Hz a 2kHz), y la porción basilar (2 kHz a 20kHz). En cuanto a la inervación del órgano de Corti, los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas, que se ramifican alrededor de las bases de sus células ciliares, se hallan en el ganglio espiral, situado en el espesor de la columela o modiolo. Entre el 90-95% de las neuronas sensitivas inervan las células ciliares internas; sólo el 5 al 10% inerva las células ciliares externas, más numerosas. Por el contrario, la mayoría de las fibras eferentes en el nervio auditivo termina en las células ciliares externas. Los axones de las neuronas aferentes que inervan las células ciliares forman la división auditiva (coclear) del VIII par craneal (Robles y Ruggero, 2001).

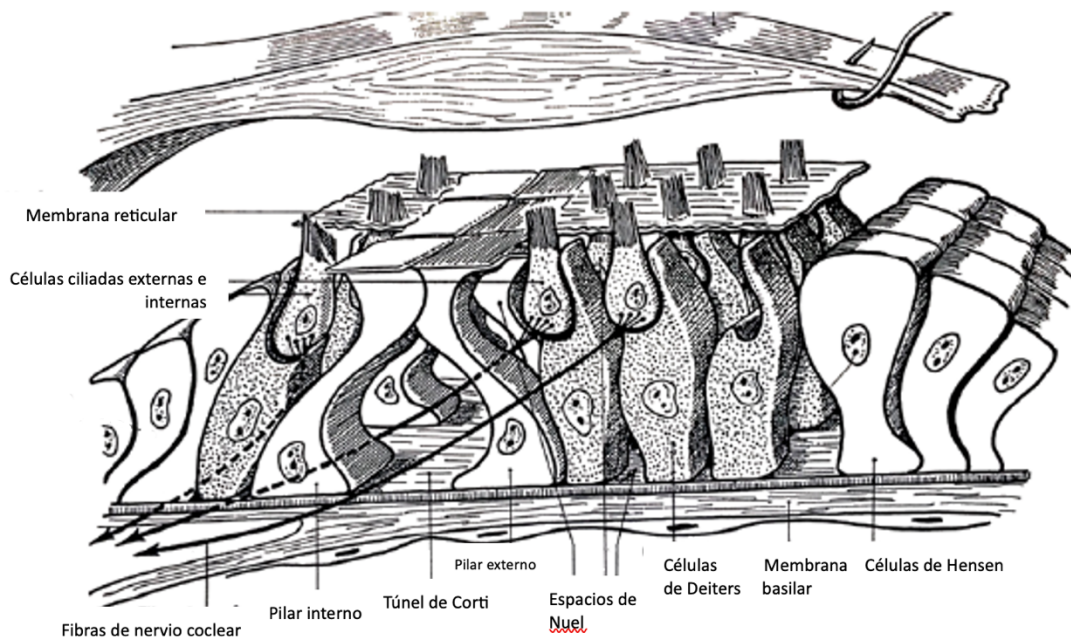


Figura 10: Representación del órgano de Corti, Legent et al, 1957.

1.1.1.3 Inervación e irrigación

El nervio estatoacústico u VIII par craneal, se divide en el CAI en una rama coclear y otra vestibular. El nervio coclear se dirige hacia la fosita coclear y se enrolla formando una lámina cuyas espiras corresponden a las de la criba espiroidea de la base del modiolo. Las fibras penetran por el modiolo, y terminan en el canal espiral de Rosenthal donde se distribuyen al ganglio espiral de Corti. Al salir del ganglio se introducen en la lámina espiral y entran en el canal coclear perdiendo su vaina de mielina. El nervio vestibular se divide en tres ramas; Rama superior, que entra en el vestíbulo por la mancha cribosa superior dando el nervio utricular, el ampollar superior y el ampollar lateral. Rama inferior que entra en el vestíbulo por la mancha cribosa media hasta el sáculo. Rama posterior que llega a la mancha cribosa inferior dando el nervio ampollar posterior. También encontramos fibras simpáticas y parasimpáticas inervando la cóclea.

El riego arterial es diferente en el laberinto óseo que en el membranoso; Las arterias del laberinto óseo vienen de la arteria timpánica inferior, rama de la faríngea ascendente; de la estilomastoidea, rama de la auricular posterior; y de la subarcuata, rama de la auditiva interna o de la cerebelosa inferior o anterior. Las del laberinto membranoso vienen todas de la arteria laberíntica, rama de la cerebelosa media, o

inferior o anterior o directamente de la basilar. Tras atravesar el CAI da la arteria vestibular anterior, la coclear y la vestibulococlear.

El drenaje venoso depende de dos redes; la red del acueducto del vestíbulo que reúne las venas de los CSC, formando la vena del acueducto del vestíbulo que recibe a las venas del saco endolinfático y la red del acueducto de la cóclea que reúne la vena vestibular superior (utrículo), la vestibular inferior (sáculo, ampolla del conducto semicircular posterior), vena coclear común y vena de la ventana redonda. Drena en la vena del acueducto del caracol. Estas dos redes drenan en el seno petroso inferior, y después, al golfo de la yugular (De Juan, 2013).

1.2 LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE.

1.2.1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

1.2.1.1 Historia

La relevancia del concepto histórico de la EM radica en que lo que en principio se atribuía a una congestión cerebral, fue asociado con una lesión en el oído interno.

Prosper Ménière nace el 18 de junio de 1799 en Angers (Francia), a los 17 años entra en la Escuela de Medicina de Angers, finalizando su carrera en París en 1826 y obteniendo el doctorado en 1828. Tras varios años ejerciendo la profesión, dedica finalmente su vida a la otología. El 8 de enero de 1861 presenta una comunicación en la Academia Imperial de Medicina titulada *Sur une forme de surdit  grave d pendant d'une l sion de l'oreille interne*, en la que su autor hace cuatro afirmaciones (Labella Caballero, 2009) (figura 11):

1. Un aparato auditivo sano puede afectarse de forma brusca por trastornos funcionales que consisten en ruidos que pueden o no acompañarse de una pérdida de audición.
2. Estos trastornos funcionales que tienen lugar en el OI tienen manifestaciones de supuesto origen cerebral como inestabilidad, vértigo, mareo, sensación de giro y caídas. La mayoría de las veces se acompañan de náuseas, vómitos y episodios sincopales.
3. Las crisis son intermitentes y se siguen antes o después de pérdida de audición más o menos severa, que puede ser súbita.
4. Todo lo anterior nos conduce a pensar que la lesión puede estar ubicada en los CSC. (Ménière, 1861).

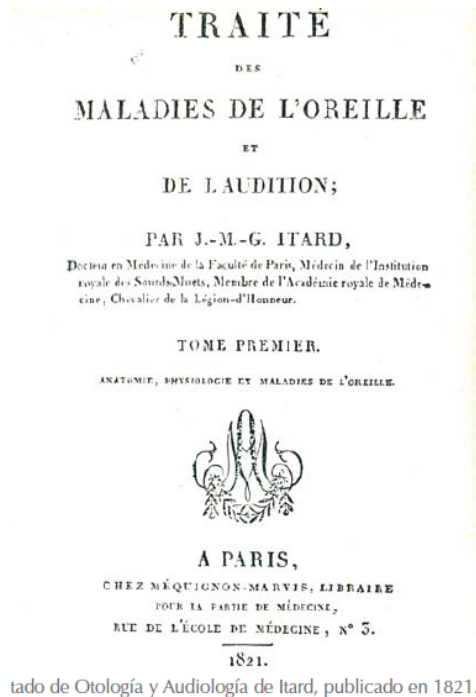


Figura 11: Portada del tratado original (en Labella Caballero, 2009) (Méniere P, 1861).

Definición original traducida del francés:

Un hombre joven y sano se siente atacado repentinamente y sin causa aparente de vértigo, malestar y náuseas; un miedo indescriptible hace que desaparezcan sus fuerzas; su cara palidece y queda bañada en sudor, como anuncio de una inminente pérdida del conocimiento. Frecuentemente, el enfermo pierde la audición, vacila y cae al suelo sin que pueda volver a levantarse. Apoyado sobre su espalda, no puede abrir los ojos sin que vea cómo dan vueltas las cosas que le circundan; el menor movimiento de la cabeza aumenta el vértigo y el malestar; se le renuevan las ganas de vomitar en cuanto trata de modificar su posición. El paciente no puede levantar repentinamente la cabeza ni girarla hacia la derecha o la izquierda sin que pierda el equilibrio; su andar se vuelve inseguro y se inclina sin quererlo hacia un lado; frecuentemente, incluso se ve obligado a apoyarse en la pared; el suelo le parece desigual y tropieza incluso en el menor obstáculo; parece que las dos piernas no tienen ya la capacidad necesaria para subir por una escalera; en resumen, los músculos que le sirven para mantenerse de pie y para caminar no funcionan ya con la acostumbrada regularidad.

Cualquier movimiento brusco le provoca alteraciones funcionales del mismo tipo: si al echarse cae en posición horizontal, la cama y todos los objetos circundantes se ponen en brusco movimiento circular; tiene la sensación de que se encuentra en el puente de un barco, atezado por lazos poderosos e, inmediatamente, vuelve a presentársele la sensación de malestar o de angustia del comienzo del acceso. Si, por el contrario, al levantarse adopta inmediatamente la posición vertical, se le presentan los mismos

fenómenos y, cuando quiere ponerse en movimiento, gira sobre sí mismo y se cae. Lo mismo que antes, se pone pálido, está próximo al desvanecimiento, el cuerpo se le cubre de un sudor frío y se ve dominado por un miedo profundo. No pasa mucho tiempo sin que, según informa el paciente atento, se le presenten otros fenómenos determinados, como, por ejemplo, zumbidos fuertes y continuos en los oídos, y la audición se debilita en uno y en ocasiones en ambos lados de una manera notable».

Desde ese momento, las enfermedades del oído interno fueron reconocidas como entidad propia (Baloh, 2001). Doce años tras la publicación, Charcot crea el epónimo de enfermedad de Ménière para denominar la triada de acúfenos, vértigo e hipoacusia en 1874, ya que Ménière fallece en 1862 (Labela Caballero, 2009). Posteriores investigaciones han corroborado su hipótesis *post mortem*, demostrando cambios histopatológicos en el vestíbulo, así como test fisiológicos del laberinto (Agrawal et al, 2013).

1.2.1.2 Actualidad

La enfermedad de Ménière (EM) es un trastorno idiopático que afecta a los órganos auditivo y vestibular del oído interno, caracterizada por episodios de vértigo, plenitud ótica, acúfenos e hipoacusia fluctuantes. Se cree que está relacionada con un exceso de líquido o alteración en la dinámica de fluidos del oído interno, que cursa histopatológicamente con hidrops endolinfático (Wright, 2015) y los avances más recientes en la fisiopatología de la EM hacen que cada vez se considere menos idiopática (López Escámez et al, 2021) como veremos más adelante en este texto.

La Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) también define la enfermedad como un síndrome idiopático de hidrops endolinfático (HE). De acuerdo a esta academia, la enfermedad consta de: 1) Crisis de vértigo periférico al menos en dos ocasiones, que debe durar entre 20 min y varias horas; 2) Hipoacusia neurosensorial, que debe estar constatada por audiometría, al menos en una ocasión; 3) Debe asociar acúfenos, plenitud ótica o ambos (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995).

Para considerarse un vértigo de tipo periférico debe ser un ataque de vértigo espontáneo, rotatorio, mayor a 20 minutos de duración y que se sigue de una sensación de inestabilidad durante unos días, apareciendo en la crisis un nistagmo horizontorrotatorio. Es frecuente una pérdida de audición fluctuante en la fase inicial de la enfermedad, aunque no siempre está presente, que se trataría de una hipoacusia neurosensorial que predomina en las frecuencias graves. En las fases avanzadas afecta a todas las frecuencias y suele estabilizarse a los 60-70dB. Suele además asociarse a plenitud ótica, intolerancia a ruidos fuertes, distorsión sonora o diploacusia, síntomas más frecuentes durante las fases de crisis (Rubio Suárez et al, 2013).

El término HE se consideró durante muchos años como sinónimo de EM, sin embargo, se ha observado que no siempre se demuestra un HE en el estudio histológico de los paciente con EM (Paparella, 1984). Antiguamente solo se podía diagnosticar la EM como segura cuando en el estudio *post mortem* se veía dilatación del espacio endolinfático. Hoy en día esto ha cambiado, gracias al diagnóstico por resonancia magnética (RMN) (Tuñón Gómez et al, 2017).

Se considera “Síndrome de Ménière” a la triada típica de síntomas cuando son debidos a una etiología conocida (Enfermedad de Cogan, Vogt Koyanagi-Hara), y “Enfermedad de Ménière” cuando la etiología no se conoce (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995).

Los criterios utilizados para la EM definitiva, de acuerdo al consenso de la Bárány Society de 2016, son los siguientes (López Escamez et al, 2017):

EM definitiva:

1. Dos o más episodios espontáneos de vértigo de 20 minutos a 12 horas de duración.
2. Pérdida auditiva neurosensorial en un oído de frecuencia baja a media, documentada audiométricamente en el oído afectado en al menos una ocasión. Antes, durante o después de uno de los episodios de vértigo.
3. Síntomas auditivos fluctuantes (audición, tinnitus o plenitud) en el oído afectado.
4. No explicado por otro diagnóstico vestibular.

EM Probable:

1. Dos o más episodios de vértigo de 20 minutos a 24 horas de duración
2. Síntomas auditivos fluctuantes (audición, tinnitus o plenitud) en el oído afectado.
3. No explicado por otro diagnóstico vestibular.

La sección de Otoneurología de la sociedad española de otorrinolaringología (SEORL) publicó en 2002 una guía de criterios diagnósticos y normas para la evaluación de la enfermedad. Se propone la clasificación de la AAO-HNS de 1995 (clasificación por estadios de Shea) como la más útil por su clasificación en estadios (Pérez Fernández et al, 2002):

- Estadio 1: Hidrops coclear con acúfenos, plenitud ótica e hipoacusia neurosensorial que afecta las frecuencias bajas. Habitualmente existe un discreto aumento en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la electrococleografía (EcoG).
- Estadio 2: El HE afecta también a las estructuras cocleares y vestibulares, pero los espacios de circulación endolinfática hacia el saco endolinfático permanecen expeditos. Junto a los síntomas del estadio I aparecen también episodios de vértigo. Existe casi siempre un aumento en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la EcoG.
- Estadio 3: El hidrops es más extenso y a menudo tiene obstrucción en el paso de endolinfa entre la parte superior e inferior al saco endolinfático. La hipoacusia es más profunda y habitualmente apenas fluctúa, y los síntomas más molestos son los episodios de vértigo y los acúfenos. Existe siempre un aumento considerable en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la EcoG.
- Estadio 4: El hidrops afecta al vestíbulo de forma tan completa que la presión endolinfática ya no puede aumentar, por lo que los síntomas auditivos fluctúan y se reducen los episodios de vértigo, aunque aparece inestabilidad, sobre todo en la oscuridad. No suele existir respuesta en el test calórico ni cinético de estimulación vestibular.

- Estadio 5: Se han producido rupturas u obstrucciones en el laberinto membranoso, con hipoacusia profunda o cofosis. No se producen episodios de vértigo y disminuye la sensación de plenitud ótica y los acúfenos. El paciente tiene desequilibrio.

Según el grado de HE, la clasificación es la siguiente (tabla 1):

Grado de hidrops	Vestíbulo	Cóclea
Sin hidrops	Área ratio* $\leq 1/3$	Sin desplazamiento de la membrana de Reissner
Hidrops leve	$1/3 < \text{área ratio} \leq 1/2$	Desplazamiento de la membrana de Reissner, pero el área del espacio endolinfático no excede el área de la rampa vestibular
Hidrops significativo	Área ratio $> 1/2$	El área del espacio endolinfático excede el área de la rampa vestibular

Clasificación del grado de HE mediante RMN para su determinación (adaptado de Nakashima et al, 2009). *Ratio del área del espacio endolinfático respecto al espacio líquido global (suma del espacio endolinfático y espacio perilinfático en el vestíbulo medido por trazado de imágenes).

Tabla 1: Clasificación del HE (Pérez Fernández et al, 2002).

La AAO-HNS y la SEORL consideran además unos requisitos que se deben cumplir como definición de EM y establecen cuatro categorías. Los requisitos son:

- Haber sufrido como mínimo dos episodios típicos de vértigo de al menos 20 minutos de duración, con desequilibrio y cortejo neurovegetativo frecuente. Durante la crisis siempre debe estar presente un nistagmo horizontal u horizonte-rotatorio.
- Presentar hipoacusia de tipo perceptivo, constatada audiométricamente al menos en una ocasión. Puede fluctuar, pero este fenómeno no es esencial para el diagnóstico.
- Aquejar acúfenos, plenitud ótica o ambos a la vez en el oído afecto.

De acuerdo con estos criterios, se establecen cuatro categorías:

- EM segura o cierta: cuando se cumplen los requisitos clínicos y, además, se ha podido comprobar histológicamente.
- EM definitiva: cuando se cumplen los criterios clínicos y se han excluido otras etiologías. No hay estudio histológico.

- EM probable: si el paciente tiene acúfenos e hipoacusia, pero sólo ha padecido una crisis de vértigo y se han excluido otras etiologías.
- EM posible: cuando el paciente ha padecido varios episodios de vértigo sin poder documentar la hipoacusia o cuando la hipoacusia está documentada, pero el paciente no ha sufrido los típicos episodios de vértigo.

1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA

En clínicas especializadas de vértigo y mareo, la EM representa el 3-11% de los diagnósticos, aunque este dato presenta un sesgo ya que en estos centros se atienden los casos más graves, recurrentes o difíciles de tratar (Rubio Suárez 2009). La discordancia en prevalencia que muchas veces encontramos en trabajos que son incluso del mismo país, la mayoría de las veces se deben a diferencias metodológicas. Su prevalencia en la población general es baja, situándose entre 39-190 pacientes de cada 100.000 habitantes (Tyrrel et al, 2014). En un 35% de los casos se hace bilateral en 10 años y en el 47%, en 20 años (Huang et al, 2015), aunque en la literatura los datos son, así mismo, dispares, encontrando trabajos en los que la prevalencia de bilateralidad se sitúa en un 2% y en otros en un 78% (Rubio 2009, Pérez 2004). En la mayoría de los casos la EM ocurre en personas adultas (Shojaku et al, 2009) aunque puede ocurrir en la infancia (Choung et al, 2006).

En España se ha publicado un artículo relevante sobre epidemiología de la EM realizado en Cantabria en 2003 y en el que se utilizaron los criterios de la AAO-HNS de 1995, los autores obtienen una incidencia similar de 3 casos por 100.000 habitantes/año, una prevalencia de 75/100.000, con predominio en el sexo femenino (29 en varones y 46 en mujeres) y una edad al diagnóstico comprendida entre los 40 y los 60 años (Morales, 2003).

En la tabla 2 están resumidos los estudios epidemiológicos publicados sobre epidemiología de la EM de Rubio et al, (2009) en los que fue utilizada una misma metodología basada en los criterios de la AAO-HNS o la Ménière's Disease Research Committee of Japan (MRDCJ). Vemos como la prevalencia se sitúa entre 17-205/100.000 habitantes.

Autor/año	Lugar (país)	Número de pacientes	Sexo % varones	Criterios diagnósticos	Prevalencia
Watanabe 1995	Japón	958	46%	JSER	17
Shojaku 1997	Hida (Japón)	53	20%	JSER	36.6
Shojaku 1997	Nishikubiki (Japón)	12	40%	JSER	21.4
Celestino 1991	Latium (Italia)	111	46%	AAO-HNS 1985	205.5
Kotimako 1999	Finlandia	131	ND	AAO-HNS 1995	43.2
Wladislavosky 1984	Minnesota (EE.UU.)	180	39%	AAO-HNS 1972	146
Morales 2003	Cantabria (España)	75	38%	AAO-HNS 1995	75
Shojaku 2005	Niigata (Japón)	50	32%	JSER	38
Shojaku 2005	Tomaya (Japón)	325	42.5%	JSER	34.5

Tabla 2: Estudios epidemiológicos de la EM (Rubio et al, 2009).

Se estima que la enfermedad es más prevalente en la población caucásica respecto a otras razas y que, aunque los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, lo más frecuentes es entre los 40 y 60 años (Ballester 2002).

La mayoría de estudios coinciden en el predominio de la EM en mujeres, situándose entre un 80-56%, siendo en España de un 65% (Rubio 2009, Gámez 1989, Morales 2003).

La EM familiar se da en el 6-8% de los casos esporádicos (Gallego-Martínez y López-Escámez, 2019), con un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta, lo que sugiere que existe varios genes implicados modificadores del fenotipo. Ésta se desarrollaría a una edad más temprana y tienden a ser más graves en las generaciones sucesivas (Klockars, 2007).

1.2.3 FISIOPATOLOGÍA

El proceso fisiopatológico que acontece a un paciente con enfermedad de Ménière (EM) es desconocido, aunque hayan transcurrido más de 150 años desde su descripción clínica y más de 80 años desde la descripción histopatológica del HE (Benítez del Rosario, 2009). Además, éste no puede ser el único hecho explicativo de esta enfermedad, puesto que existen estudios anatomopatológicos de temporales humanos en los que la existencia del HE no se correlaciona con una clínica de EM ni con haber padecido una crisis de vértigo (Merchant 2005). No obstante, la caracterización fisiopatológica de las crisis agudas y de los periodos silentes, la relación entre los síntomas auditivos y

vestibulares o la progresión de la enfermedad siguen siendo un misterio (Benítez del Rosario2009).

1.2.3.1 Teorías clásicas

- Teoría de la intoxicación perilinfática: La teoría de Schuknecht se basa en la existencia de rupturas de la membrana de Reissner, producidas por el aumento de la presión o del volumen del espacio endolinfático. Esta ruptura permitiría un intercambio iónico entre los diferentes compartimentos, especialmente del K⁺ desde la endolinfa hacia la perilinfa, apareciendo un efecto neurotóxico iónico, con despolarización de las células ciliadas y de las terminaciones nerviosas. El principal detractor de esta teoría es que no todos los estudios histopatológicos de temporales de pacientes con EM muestran ruptura de la membrana de Reissner (Sperling et al, 1993) y tampoco explicaría la presentación no sincrona de los síntomas auditivos y los vestibulares (Qvortrop et al, 1996).
- Teoría micromecánica: Tonndorf (1982) explica las fases agudas de la enfermedad a través de las fluctuaciones rápidas de la presión del espacio endolinfático, lo que condicionaría cambios en la posición y en la tensión elástica de la membrana basilar. El cambio de presión genera un desacoplamiento de las estructuras del órgano de Corti y los síntomas vestibulares se originarían por defecciones ampulípetas o ampulífugas de las crestas ampulares (Tonndorf, 1983).
- Teoría de la disminución del flujo al saco endolinfático: Teoría de Gibson y Arenberg (1996) en la que postulan la existencia de gradientes osmóticos dentro de la cóclea, asociada a la producción de glucoproteínas en el interior del saco endolinfático (Rask et al 1991) que atraerían líquido hacia el saco endolinfático. Si el saco no recibe la adecuada cantidad hídrica, se produce la liberación de saccina, una hormona natriurética que incrementa el nivel de endolinfa en la cóclea y promueve un aumento del flujo longitudinal en el oído (Qvortrop, 1996). Son la estrechez del conducto endolinfático de los pacientes con EM, junto con restos inorgánicos que obturan dicho conducto, los que generan este aumento de volumen y presión de la endolinfa. Cuando se resuelve la obstrucción, se origina un movimiento de la endolinfa hacia el saco endolinfático de forma brusca, que se manifiesta clínicamente por la crisis de vértigo del paciente.

1.2.3.2 Actualidad

- Aumento de la presión endolinfática: La mayoría de los autores han considerado que la fisiopatología de la EM se explica por la alteración funcional que produce el aumento de la presión endolinfática a nivel coclear. El aumento de la presión endolinfática podría: 1) Desplazar la membrana basilar hacia la rampa timpánica, con la consecuente alteración de la frecuencia y de la respuesta electrofisiológica de la cóclea (Klis et al, 1994). 2) Alterar la dinámica del flujo vascular, generando isquemia y daño celular del órgano de Corti (Ren et al, 1995). 3) Pérdida de contacto entre las células ciliadas externas y la lámina tectoria, que origina una alteración de la capacidad de las mismas como amplificador coclear (Mammano 1993). 4) Alteración de la turgencia y de la presión hidrostática intrínseca de las células ciliadas, condicionando una alteración de sus funciones (Geisler 1998, Beneítez del Rosario y López Escámez, 2009).
- Fisiopatología de la hipofunción vestibular: Se sabe que cuando el paciente experimenta vértigo, la actividad neuronal de los núcleos vestibulares medial y anterolateral ipsilaterales disminuye en relación a los contralaterales. Los núcleos vestibulares envían información a los núcleos oculomotores, la médula espinal y el flóculo cerebeloso (Golberg 2000). Las neuronas vestibulares que proyectan sobre los núcleos oculomotores reciben impulsos monosinápticos de fibras aferentes regulares, mientras que las que proyectan sobre la médula espinal reciben mayoritariamente impulsos irregulares (Golberg 2000). El cerebelo interpreta la asimetría entre la frecuencia de impulsos regulares en reposo como una rotación cefálica hacia el lado sano (no lesionado). Esta disminución de impulsos regulares ipsilaterales provoca el nistagmo, observado con un componente lento que bate hacia el oído lesionado y un componente rápido que bate hacia el oído sano (Benítez del Rosario 2009).
- Fisiopatología del acúfeno: se explica por la existencia inicial de lesión en el órgano periférico auditivo, tras la que se desarrolla auto mantenimiento por parte del SNC, representando una forma de plasticidad neuronal similar a la del dolor crónico (Moller 2000). El acúfeno de baja frecuencia descrito por los pacientes con EM se ha

explicado por la alteración de la homeostasis de la endolinfa que aparece con el daño a la estría vascular por los elevados niveles de K⁺ en el compartimento extracelular, rodeando las dendritas aferentes del nervio auditivo, lo que generaría un incremento de las descargas de las neuronas (Baguley 2000). Otros complejos mecanismos moleculares que afectan a la transducción de las células ciliadas, a los neurotransmisores del oído interno o a los canales iónicos también pueden contribuir a la explicación del acúfeno (Ryan et al, 2004). Los cambios moleculares que explicarían la plasticidad neuronal que acontece en la centralización del acúfeno se reflejan por la alteración en la vía auditiva central de ciertas proteínas como CREB (Calcium Response Element Binding Protein) (Michler et al, 2003) en la alteración en el metabolismo del GABA y en el de la serotonina (Suneja 1998).

- Fisiopatología de la hipoacusia: El conocimiento actual parece indicar que la hipoacusia en la EM guarda relación directa con un daño o una pérdida de neuronas del ganglio espiral (Bixestine 2008) que comienza en el ápice de la cóclea y que progresa hacia la base de la misma. Dicho daño empieza por debajo de las células ciliadas (Spoendlin 1984) y genera una lesión retrógrada denominada «degeneración secundaria del nervio coclear» (Hoeffding 1988). El nexo de unión entre el hidrops y la degeneración neural del ganglio espiral y el correlato fisiopatológico (pérdida auditiva) es un mecanismo de neurotoxicidad (Megerian 2005). Aunque la fisiopatología de EM no es aún bien conocida, existen alteraciones moleculares que permiten una explicación de algunos procesos fisiopatológicos cocleares (Ishiyama 2006) y se abren nuevas vías para explicar en ese mismo nivel los trastornos vestibulares (Düwel 2005).

Inmunidad y genética

Actualmente, se describen varias teorías que justificarían la variabilidad que se objetiva en la EM y las explicaciones brindadas por las teorías acerca de la inmunidad y genética han adquirido un papel relevante.

La autoinmunidad es un estado en el cual la tolerancia del sistema inmunológico propio se ha perdido. Si esta pérdida se prolonga en el tiempo se produce un daño

tisular. La patogenia de la autoinmunidad se produce por medio de factores genéticos, inmunes y virales que aún no se conoce por completo. Los mecanismos que producen autoinmunidad son los mismos que están asociados a la respuesta inmune convencional frente a la invasión de patógenos, es decir, anticuerpos (Ac) solubles, células T CD4 Y CD8, macrófagos, y otros fagocitos como los mastocitos. Los Ac pueden producir daño por su unión directa a antígenos celulares y por activación del sistema del complemento y el depósito de inmunocomplejos (IC) (Murphy et al, 2012).

En los pacientes con EM se han observado Ac frente a una proteína de 30kDa del nervio acústico y del ganglio espiral. Otra proteína, RAF-1, reacciona con el suero de pacientes con EM. Dicha proteína está en la fracción membranosa que está conteniendo la membrana basal, el órgano de Corti, la estría vascular, el ligamento espiral y el epitelio vestibular. Los niveles de complemento C3c y C1q también están elevados en la EM respecto a pacientes sanos. También se han relacionado complejos de IgM y del C1q. Se ha demostrado que los fragmentos C3a y C5a causan daños en el oído interno, pero de corta duración, por lo que su daño sería reversible. Sin embargo, el daño causado por C4a es irreversible y provocaría atrofia de la estría vascular, apoptosis de neuronas cocleares y adelgazamiento de la membrana de Reissner (Cheng et al, 2000). Alrededor de un 60% de los pacientes con EM presentan Ac en suero contra proteínas del oído interno. Existen evidencias de presencia de citoquinas en la cóclea incluyendo $IL1\alpha$, $TNF\alpha$, $NF\kappa\beta$, P50, P65 y $I\kappa\beta$ (Adams et al, 2002) $IL1B$ y $IL-6$ (Frejo et al, 2018) (figura 12 y 13).

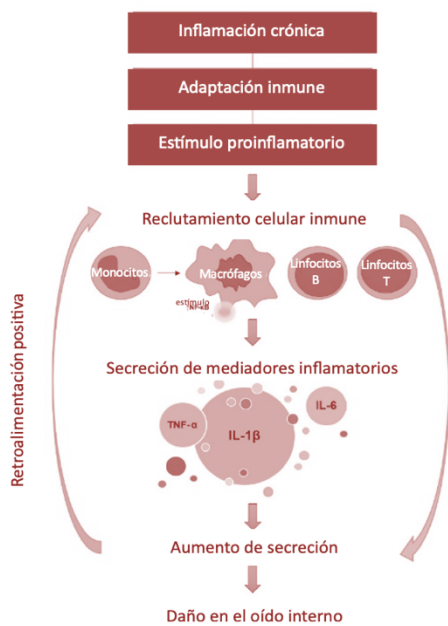


Figura 12: Adaptado de: Frejo y López Escámez, 2022. Mecanismos de inflamación de la EM. Las flechas rojas indican las dianas potenciales con mayor probabilidad de ser dañadas. NF-κB, nuclear factor-kappa B, factor nuclear kappa B; TNF, tumor necrosis factor, factor de necrosis tumoral; IL, interleucina.

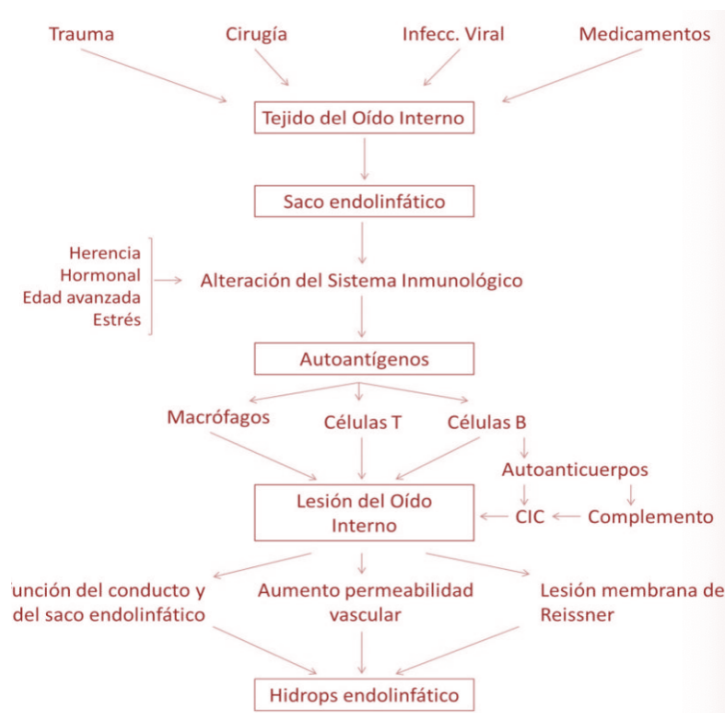


Figura 13: esquema adaptado de Ramírez Camacho como mecanismo autoinmune en la EM.

La presentación clínica de la hipoacusia neurosensorial puede ser variable, muy frecuentemente es superpuesta a otros trastornos, como la EM o la sordera autosómica dominante 9 (DFNA9, DeaFNess Autosomal Dominant 9). DFNA9 se produce por diferentes variantes patogénicas del gen COCH que codifica la cochlina, un componente de la matriz extracelular en ambas cócleas y vestíbulos del OI, lo que lo hace un potencial antígeno para enfermedades autoinmunes del OI, ya que está relacionado con la secreción de citoquinas (Frejo y López Escámez, 2022). Este gen está en el cromosoma 14 y contiene dos tipos de dominios y se expresa en el ligamento espiral, el limbo espiral, la lámina espiral ósea y el estroma de los órganos vestibulares y constituye el 70% de las proteínas del oído interno. Hoy sabemos que más del 25% de los afectados por DFNA9 sufren además de hipoacusia, síntomas de EM (Sánchez E, López-Escamez, et al, 2004). En un inicio, la respuesta inmune del OI se asoció al saco endolinfático (SE), ya que posee capacidad inmunológica y se encarga del transporte transepitelial mayoritario del OI. Sin embargo, la presencia de capacidad inmune en la cóclea se ha establecido tras la demostración del IBA1 expresado en macrófagos en el SE y cóclea humanos que expresa el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHCII), crucial en la respuesta antígeno específica (Liu et al, 2018). Se han identificado macrófagos en la estría vascular, el ligamento espiral y el ganglio espiral que expresan el MHCII (Nordstrom et al, 2019). Además, se ha encontrado expresión génica tanto para el sistema inmunitario innato celular como humoral, incluidos los receptores tipo toll 4 y 7, la β -defensina y la lactoferrina en el SE, lo que proporciona la evidencia molecular de una capacidad inmunológica del SE para reconocer y procesar antígenos para respuestas inmunitarias (Moller et al, 2015). Otros investigadores tras secuenciar los 12 exones de este gen, no pudieron encontrar ninguna mutación sugiriendo que no es una de las principales causas de la enfermedad (Robertson et al, 2001).

La aparición de alteraciones genéticas en los trastornos vestibulares, incluida la EM, está en auge. Sabemos que en la EM existe agregación familiar, que esto no significa necesariamente genético o hereditario, ya que puede deberse a estos factores o a ambientales o a una combinación de ambos, pero es imprescindible conocer la historia familiar porque a menudo son el único indicador disponible de una posible etiología hereditaria.

Se están investigando genes relacionados con la estría vascular, la perilinfa y el suero de pacientes con EM. Parece que el pronóstico de la EM se relaciona con la presencia de un SE hipoplásico y que éste predispone a tener EM bilateral (López Escámez et al, 2021). Se ha reportado síndrome *EM-like* relacionado con la delección del cromosoma 22q11.2 que codifica el gen TBX1 (Choi et al, 2021). Las bases genéticas de la EM pueden incluir algunas formas monogénicas raras en familias aisladas y una contribución poligénica en la mayoría de los casos familiares y se han descrito varios genes en EM familiar única (FAM136A, DTNA, PRKCB, SEMA3D y DPT) lo que sugiere heterogeneidad genética (Requena et al, 2015. Martín Sierra et al, 2016).

Como dijimos antes la EM familiar aparece en un 3-15% de los casos de EM esporádica, con un modo de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta (Klockars 2007), otros autores hablan de hasta un 34% de incidencia de historia familiar positiva en pacientes con EM (Gallego Martínez y López Escámez, 2020). Este patrón de herencia sugiere que existen varios genes reguladores del fenotipo, hablando en estos casos de EM familiar monogénica. Además, el panorama genético de la EM esporádica es más complejo e involucra múltiples variantes raras en varios genes SNHL como GJB2, USH1G, SLC26A4, ESRRB y CLDN14 y genes de señalización de guía axonal como NTN4 y NOX3 (Gallego Martínez, 2020).

Algunos estudios muestran evidencia de mayor anticipación y fenotipo más severo cuanto más temprano es el inicio en los descendientes (Requena et al, 2017). Los primeros genes candidatos de los que se hablaron fueron DTNA y FAM136A que se reportaron en una familiar del sudeste de España, pero que no han vuelto a ser identificados. DTNA codifica una proteína asociada a la barrera hematoencefálica y FAM136A expresa una proteína utricular y coclear durante el periodo prenatal. Otro gen candidato ha sido PRKCB, que regula una proteína que se ha encontrado en la cóclea de ratones. SEMA3D, DPT, HMX2 y TMEM55B son otros genes que se han asociado (Gallego Martínez y López Escámez, 2020).

Se ha descrito también una posible herencia multialélica, que se ha encontrado en diferentes variantes del gen OTOG en el 33% de pacientes con EM familiar. Así mismo, se ha supuesto también la herencia poligénica, que se ha observado en genes relacionados con la regulación iónica de la endolinfa como SLC26A4 y CLDN14. También en el gen GJB2, que se relaciona con herencia autosómica dominante o recesiva en la

sordera y también el gen USH1G, que se asocia con la hipoacusia en el síndrome de Usher. NTN4 o NOX3 se han asociado a la EM esporádica en una cohorte española (Gallego Martínez y López Escámez, 2020).

Se ha descrito además la asociación de genes en relación con la endolinfa: ADD1 (aducina) se ha relacionado con aparición de HE por su alteración genera hipoosmolarización de la endolinfa, al igual que los genes AQP 1 a 5 (aquoporinas). Otro que produce una alteración similar a éstos es el ATQ (antiquina). KCNE 1 y 3, que regulan canales de potasio, se sobreexpresarían en el OI generando también alteraciones iónicas en la endolinfa (Gallego Martínez y López Escámez, 2020).

Se ha determinado que existen variaciones genéticas en genes relacionados con los estereocilios de las células ciliadas y su anclaje a la membrana tectoria, como en el gen MYO7A (Román Naranjo et al, 2022). El estudio realizado por Román Naranjo et al, evidencia la participación de α tectorina en la patofisiología de la EM. Se reportan casos de EM familiar con variantes heterocigóticas o deleciones cortas relacionadas con el gen TECTA. El gen TECTA codifica la α -tectorina, una proteína grande que contiene 10 dominios funcionales divididos en tres regiones principales: (1) una región similar a la entactina; (2) una región media más grande, la región zonadhesina que contiene un dominio del factor von Willebrand tipo C (VWFD), cuatro dominios VWFD y tres dominios ricos en cisteína similares a inhibidores de tripsina; y (3) la región de la zona pelúcida (Legan et al, 1997). Esta proteína es una de las principales proteínas no colagenosas de la membrana tectoria, que media en la desviación de los estereocilios y la activación de los canales de mecanotransducción. Se sabe que las variantes de este gen causan fenotipos de pérdida auditiva hereditaria autosómica no sindrómica en humanos.

Además, se ha documentado el HE en el modelo de ratón TectaC1509G. Las tres variantes en todas las familias con múltiples casos de EM se encontraron agrupadas en la región similar a la zona adhesina, mientras que las dos variantes observadas en las dos familias con síndromes parciales se encontraron cerca de la zona pelúcida (Román Naranjo et al, 2022). Estos autores, presumen que estas deleciones y variantes sin sentido en el gen TECTA podrían cambiar la micromecánica de la MT involucrada en el movimiento de los estereocilios evocado por el sonido, causando fluctuaciones auditivas en la DM familiar.

Por otro lado, y a diferencia del fenotipo de pérdida auditiva, la asociación entre variantes en α -tectorina y disfunción vestibular no se ha establecido ya que la mayoría de los pacientes reportados en la literatura portadores de variantes en α -tectorina no muestran un fenotipo vestibular. Sin embargo, algunos de estos pacientes informaron vértigo episódico o mostraron hiporreflexia vestibular. Además, la expresión de α -tectorina en el sistema vestibular ha sido demostrada en varios modelos de ratón, detectándose en el sáculo y el utrículo. Sin embargo, se deben considerar otros genes o factores epigenéticos que podrían modular el fenotipo vestibular en pacientes con EM familiar.

Anticuerpos contra el colágeno tipo II se han encontrado en suero de pacientes con EM. MICA, TLRQP, NFKB1 se han asociado con progresión de la hipoacusia en la EM. NFKB ha demostrado un aumento de la respuesta inflamatoria en la EM. El gen MIF, relacionado con la migración de macrófagos y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, se ha asociado en la EM sugiriendo la activación de estas células en la EM. La respuesta auto inflamatoria, como hemos dicho, se considera relevante en un subgrupo de pacientes con EM, ya que la citoquina proinflamatoria IL-1B se ha encontrado en mayores concentraciones en el suero de algunos pacientes con EM. Otro estudio demostró aumento de IL-1B, IL-1RA, TNF α e IL-6 en el 21% de pacientes con EM. PTPN22 se ha asociado con bilateralidad de la EM, un gen que regula la expresión de los receptores de células T (Gallego Martínez y López Escámez, 2020). Se ha demostrado que dentro de un mismo individuo o familia suele existir varias enfermedades autoinmunes, lo que supone la existencia de factores genéticos comunes. La prevalencia de enfermedades autoinmunes es mayor en la EM, sobre todo de artritis reumatoide, lupus eritematosos sistémico y espondilitis anquilosante. Dicha prevalencia no difiere entre pacientes con EM uni o bilateral, pero sí es más frecuente en los pacientes con migraña. Las variantes del gen MICA no están asociadas a la EM pero si se repite una determinada mutación (MICA*A.4) se produce una evolución más lenta de la hipoacusia. El STR del gen MIF (CATT) del gen INF y NOS2A y el rs1800629 del gen TNFA no juegan un papel relevante en la EM. No se ha demostrado asociación en los genes HLA ni en distintos polimorfismos (rs231775 y rs2476601) del gen CTLA4 y PTPN22 (Gázquez Pérez, 2012, López-Escámez et al, 2010). El alelo HLA-DRB1*1101 podría estar asociado

a la EM bilateral en población en el sur de Europa (López- Escámez et al, 2007. López- Escámez, 2011).

En otros estudios se han asociado genes candidatos, aunque están realizados con muestras pequeñas por lo que se necesita reproductibilidad de dichos estudios. Se resumen en la tabla 3 (Gázquez Pérez, 2012).

Autores	Población	N	Locus	OR
Fransen <i>et al.</i> , 1999	Holandesa	3	DFNA9 / COCH	NA
Teggi <i>et al.</i> , 2008	Italiana	28	A-adducina	NA
Kawaguchi S. <i>et al.</i> , 2008	Japonesa	49	HSP70	NA
López Escámez <i>et al.</i> , 2009	Española	80	PARP-1	7,33
Rawal <i>et al.</i> , 2010	Americana	2	HLA-B*27	NA
Yeo SW <i>et al.</i> , 2002	Koreana	39	HLA-B*44	0,1
Yeo SW <i>et al.</i> , 2002	Koreana	39	HLA-B*13	7,4
Xenellia <i>et al.</i> 1986	Inglesa	41	HLA-Cw7	NA
Koyama <i>et al.</i> 1993	Japonesa	20	HLA-DRB1*1602	NA
Meng <i>et al.</i> , 2001	China	60	HLA-DRB1*09	0,17
Koo <i>et al.</i> , 2003	Koreana	41	HLA-DRB1*0405	NA
López Escámez <i>et al.</i> , 2007	Española	88	HLA-DRB1*1101	3,65

Tabla 3: Esquema de genes asociados con la EM. OR: Odds Ratio; NA: no asociado (Gázquez Pérez, 2012).

1.2.4 SEMIOLOGÍA

La EM, como hemos dicho, está caracterizada clínicamente por la tríada sintomática de vértigo, hipoacusia y acúfenos, y por un carácter paroxístico; anatomopatológicamente, por un hidrops endolinfático; y fisiopatológicamente, por la alteración de la circulación laberíntica que se traduce, aunque no siempre, en una modificación de la tensión de los líquidos laberínticos (Bartual 2003). Los episodios

paroxísticos se alternan con periodos intermedios de remisión de duraciones muy variables (Colman 1957).

1.2.4.1 Síntomas

- **Vértigo:** Los episodios de crisis vertiginosa pueden ocurrir en cualquier momento, de día y de noche, incluso durante el sueño. En las mujeres es frecuente que aparezcan en la fase premenstrual o durante la menstruación (Fowier 1956). Relacionando las crisis vertiginosas y el clima, la baja presión atmosférica y una elevada humedad se han asociado a mayor probabilidad de ataque de vértigo, acúfenos y plenitud ótica (Schmidt et al, 2017), lo que explicaría que veamos que la mayor incidencia de las crisis vertiginosas se presenta en el primer cuatrimestre del año, con un máximo en los meses de marzo (15,85 %) y abril (11,97 %). Luego decrece su frecuencia de manera gradual, presentando un nuevo pico en el mes de octubre (9,75 %) y algo menor en el de noviembre (6,09 %), y una incidencia mínima (2,43 %) en el mes de diciembre (Bartual 2009. Elorza 1982). La forma en la que se manifiesta cada crisis es muy variada y solo en un cuarto de pacientes aparecen todos los síntomas. Un tercio de ellos reconoce un aura que le anuncia la crisis, caracterizándose ésta por la plenitud en el oído enfermo, pérdida de audición o acúfenos y/o cefalea o embotamiento, especialmente intensos tras despertarse por la mañana, palidez o irritabilidad. Tras la crisis, puede perdurar unos días la sensación de inestabilidad y mareos. Los tres síntomas típicos pueden estar presentes tanto en una crisis única, como en las repetidas o presentarse en intervalos. A veces existe una hipoacusia profunda o total antes de presentarse el primer vértigo o episodios de fluctuaciones auditivas que preceden al mismo. En la mitad de los casos el vértigo aparece bruscamente, y en la otra mitad le preceden los pródromos. Otras veces es la aparición del acúfeno o un cambio en la tonalidad del mismo si ya lo tenían lo que anuncia la crisis. La sensación de inestabilidad se agrava con los movimientos cefálicos. Una vez termina el vértigo, puede mejorar la audición y el acúfeno, pero acaba apareciendo una hipoacusia progresiva y/o acúfeno permanente. El aparato vestibular es capaz de recuperarse después de la crisis, aunque a la larga la inestabilidad sea residual. El periodo inter-crisis puede durar días, meses o años, que

en el inicio puede ser asintomático y después pueden presentar síntomas auditivos fluctuantes e hipoacusia permanente (Vázquez Muñoz et al, 2014).

- Hipoacusia: Es de tipo neurosensorial endococlear y existe distorsión del sonido y reclutamiento intenso. Puede fluctuar durante el trascurso de la enfermedad y sobre todo los dos primeros años. La audición disminuye durante el ataque de vértigo y puede afectar aisladamente a los tonos graves, medios, agudos o a todos en general. Lo normal es que las frecuencias graves se afectan en la fase inicial; los medios a partir del año de evolución apareciendo las formas pantonales; y finalmente, los tonos agudos en fases más avanzadas de la enfermedad (Gates 2006).

La HNS de baja frecuencia se define como el incremento del umbral en al menos 30 dB HL en 2 frecuencias consecutivas por debajo de 2.000 Hz para los tonos puros en la vía ósea del oído afectado comparado con el contralateral. En los casos de HNS de baja frecuencia, los umbrales absolutos para la vía ósea deben ser 35 dB HL o mayores en cada una de 2 frecuencias consecutivas inferiores a 2.000 Hz. Si existen múltiples audiogramas, la demostración de la recuperación de la HNS de baja frecuencia en algún momento favorece el diagnóstico de EM. La HNS bilateral sincrónica (simétrica o asimétrica) puede ocurrir en algunos pacientes, aunque este patrón audiométrico debería hacernos considerar la posibilidad de enfermedad autoinmune del oído interno; sin embargo, cuando la hipoacusia progresa lentamente a lo largo de los años, deberíamos considerarla independiente de los síntomas vestibulares y pensar en la migraña como una explicación alternativa para los episodios de vértigo o como una comorbilidad. La HNS en la EM puede afectar también las frecuencias medias y altas, causando una hipoacusia neurosensorial pantonal (López Escámez et al, 2016). La HNS de baja frecuencia bilateral puede ser observada en estadios iniciales de la HNS no sindrómica progresiva (DFNA6/14) causada por la mutación del gen WFS1, pero no se han descrito crisis de vértigo asociadas con mutaciones en este gen (Pennings et al, 2003).

- Acúfenos: Pueden aparecer durante la crisis o estar presentes meses o años antes de la misma. Lo habitual es que la tonalidad sea más o menos grave y continuo. La intensidad es fluctuante desde que aparecen y es frecuente que mejoren o desaparezcan tras la crisis (Miller, 2006).

- Plenitud: Sensación que puede ser constante y que puede aumentar como aura (Brand 1999).
- Síntomas vagales: náuseas, vómitos y sudoración acompañan a los paroxismos vertiginosos. Aparece palidez de cara y miembros, bradicardia e hipotensión, lo que puede determinar un estado sincopal transitorio. En crisis más graves puede aparecer un fuerte dolor abdominal y diarrea. Puede observarse una rinitis vasomotora ipsilateral, que puede coincide con cefalea lo que hace pensar en neuralgia creaneofacial atípica (Bartual, 2003)(figura 14).
- Cefalea: se asocia a la crisis con relativa frecuencia, aunque para algunos autores es rara y para otros está en el 60% de los casos. Varios autores afirman que la prevalencia de migraña en la EM es mayor que en grupos control (Pérez López, 2006. Radtke, 2002).
- Ansiedad: El motivo de su aparición es principalmente el comportamiento paroxístico e imprevisible de la EM y la inseguridad que esto les general (Bartual, 2003).

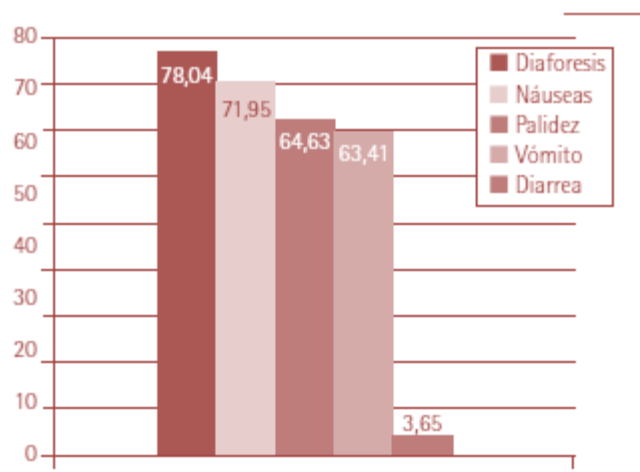


Figura 14: Frecuencia relativa de las manifestaciones vagales en la crisis vertiginosa. De Bartual, 2003.

1.2.4.2 Formas clínicas

- **Vértigo de Lermoyez:** variante en la que el ataque de vértigo suprime la hipoacusia preexistente. La hipoacusia se instaura de forma progresiva, y al cabo de un tiempo, entre horas y semanas, se presenta un ataque de vértigo y después los síntomas auditivos ceden (Pérez Fernández, 1999). Algunos lo consideran una entidad distinta a la EM (Maier, 1996).
- **Crisis de Tumarkin:** Paciente con EM que presenta una crisis con caída al suelo sin pérdida de conciencia ni síntomas neurológicos asociados. No presenta pródromos, sienten una fuerza externa que los empuja al suelo (Tumarkin, 1936).
- **EM coclear (EM sin vértigo) y EM Vestibular (EM sin hipoacusia):** Lo que se corresponde con la clasificación de la AAO de 1995 con la EM posible. El paciente presenta la hipoacusia fluctuante típica sin ataques durante años o presenta crisis recurrentes sin síntomas auditivos. Al cabo de los años acaba presentando la triada completa (Elorza, 1983).
- **EM Bilateral:** No existen criterios para diagnosticar la bilateralidad. Esto es debido a que para diagnosticar la EM unilateral hay que aplicar los criterios de la AAO a un oído, pero para la bilateral, muchos autores opinan que, si en la EM unilateral se ha perdido la función vestibular de un lado, al enfermar el otro lado ya no se pueden producir crisis típica y así la bilateralidad se determina por la audiometría, los acúfenos, la plenitud ótica y la hipoacusia (House, 2006).
- **Hidrops retardado:** consiste en crisis de vértigo como las de la EM, en pacientes con hipoacusia grave preexistente. Existe un periodo de latencia entre la hipoacusia inicial y las crisis. La hipoacusia puede ser súbita, por laberintitis, trauma acústico o craneal, otesclerosis, citomegalovirus o asociación familiar (Pollak, 2004). Puede ser homo (hidrops en el oído con hipoacusia, más frecuente) o contralateral (hidrops en el oído no hipoacúsico) (Kamei, 2004).

1.2.4.3 Evolución natural

La EM es benigna y de larga evolución. Como el vértigo es el síntoma más alarmante, consideramos como inicio de la enfermedad el momento de su aparición. La primera crisis suele ser la más intensa, con frecuencia el oído enfermo presenta desde hace más

tiempo una hipoacusia coclear a la que se suman el acúfeno y el vértigo rotatorio. Después de la primera crisis aparece un periodo de acalmia, de intervalo variable, que puede interrumpirse por un nuevo ataque de vértigo, a partir del cual los intervalos entre crisis se acortan y las crisis reducen su intensidad y duración. Al cabo de unos años, las crisis acaban desapareciendo a expensas de una sordera profunda o total del oído enfermo. Aunque los ataques pueden cesar, la hipoacusia y el acúfeno continúan y por ello no puede admitirse una curación espontánea de la EM (Bartual, 2009). En un estudio realizado en España se concluye que la frecuencia de las crisis disminuye rápidamente en los primeros ocho años, estabilizándose en los 10 años siguientes para volver a declinar gradualmente (Pérez Garríguez, 2008).

Se han propuesto varios sistemas de estadificación según la evolución. Filipo y Bárbara (1997), los clasifican en:

- Fase prodrómica (fase 0): con síntomas aislados e intermitentes de duración variable.
- Fase 1: síndrome completo, con dos subgrupos:
 - Fase 1a: la audición fluctúa espontáneamente o tras la aplicación de ciertas pruebas.
 - Fase 1b: la audición no fluctúa.
- Fase 2: estabilizada y caracterizada por la ausencia de vértigo. Tras un periodo más o menos largo en esta fase, el paciente puede volver a la fase 1 o evolucionar a la fase 3.
- Fase 3: enfermedad bilateral

Otros autores piensan que es más útil la clasificación para comparar grupos de tratamiento la basada en el grado de hipoacusia, ya que es lo más cuantificable y su evolución es paralela al curso de la enfermedad (Pérez Fernández 2002).

Los estadios son:

- Estadio 1: menos de 25 dB.
- Estadio 2: 26-40 dB.
- Estadio 3: 41-70 dB.
- Estadio 4: más de 70 dB.

1.2.5 ETIOLOGÍA

Como habíamos dicho, el HE es una distensión del espacio endolinfático producida por un aumento del volumen del líquido endolinfático en el OI, que en la cóclea produce un desplazamiento de la membrana de Reissner disminuyendo el espacio de la rampa vestibular. El análisis de huesos temporales *post mortem* demostró variabilidad en la presencia de HE, además, el HE se observó en cadáveres que no habían expresado EM, lo que se denomina HE asintomático (Gurkov et al, 2016).

Existen numerosos factores posiblemente implicados en ello, lo que sugiere un origen multifactorial (Pereira et al, 2008).

Por otra parte, hay factores predisponentes asociados a la aparición de las crisis en la EM.

- Anatómicos: alteraciones en el hueso temporal como hipoplasia del acueducto vestibular o escasas neumatización mastoidea (Gracia Simón, 2021).
- Genéticos: como se ha explicado, el modo de herencia principalmente propuesto es autosómico dominante. Estos pacientes suelen tener cuadros más severos, de inicio más temprano y concomitancia con otras enfermedades autoinmunes (Hietikko et al, 2014).
- Inmunológicos: la idea de que hasta en un tercio de pacientes puede existir una base inmunológica se debe a que en algunos cadáveres se encontraron depósitos de inmunocomplejos en el saco endolinfático (Lejeune et al, 1992). Ciertas pruebas inmunológicas han permitido detectar anticuerpos no específicos tipo ANA, específicos del OI y alteraciones en los linfocitos T en el líquido del OI (Kim et al, 2014). Dentro de este tipo, los pacientes característicamente tienen EM bilateral y la clínica comienza antes en el tiempo, además de asociar otras enfermedades autoinmunes (Gazquez et al, 2011. Derebery 1991) (Tabla 4).

Enfermedades del tejido conectivo	Enfermedades hematológicas
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Artritis reumatoide • Poliarteritis nodosa • Arteritis de células gigantes • Granulomatosis de Wegener • Polimiositis y dermatomiositis • Enfermad mixta del tejido conectivo • Síndrome de Sjögren • Síndrome de Cogan • Sarcoidosis • Amoloidosis • Enfermedad de Behçet 	<ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones hemolíticas inmunes adquiridas • Púrpura trombocitopénica autoinmune
Enfermedades endocrinas y de órganos asociados	Enfermedades en órganos no endocrinos
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Hashimoto • Enfermedad de Graves • Anemia perniciosa y gastritis atrófica • Infertilidad autoinmune 	<ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis • Miastenia gravis • Enfermedades desmielinizantes • Uveitis • Enfermedad miocárdicas • Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Cröhn)

Tabla 4: Enfermedades autoinmunes que pueden afectar al OI (García Berrocal y Ramírez Camacho, 2009)

- **Alérgicos:** los pacientes con EM tienen con mayor frecuencia test cutáneos positivos in vitro comparados con grupos control. Distintos mecanismos alérgicos producirían disfunción del saco endolinfático (antígenos alimentarios o inhalados, el depósito de inmunocomplejos, deterioro del saco). Además, se han demostrado beneficios en pacientes con EM tratados con inmunoterapia y restricciones dietéticas (Derebery et al, 2010 y 1996).
- **Virales:** CMV, VHS I y II, VEB se han postulado como posibles causantes aunque no ha sido demostrado todavía (Beyea et al, 2012).
- **Vasculares:** las lesiones isquémicas o hemorrágicas en el laberinto provocan alteraciones en el equilibrio del líquido endolinfático y apoptosis de células ciliares. Se cree que las crisis y alteraciones fluctuantes se deben a isquemia transitoria. La inducción de crisis en modelos animales se consigue con factores que reducen la presión sanguínea como la epinefrina (Foster y Breeze, 2013), además hay mayor

prevalencia de migraña en pacientes con EM, la migraña lesionaría el OI por los vasoespasmos que produce (Ghavami, 2016).

- Psicológicos: el estrés, el cansancio, las adversidades familiares o laborales o la personalidad de carácter obsesivo puede influir en la aparición de crisis (Gracia Simón, 2021)
- Neurovegetativo: por predominio del sistema parasimpático, que puede favorecer la aparición de HE.
- Otros: factores hormonales, en mujeres la menstruación es una época de mayores crisis.

1.2.6 DIAGNÓSTICO

1.2.6.1 Clínica

Lo más importante en la EM es una detallada anamnesis y una audiometría, y se define por los criterios ya descritos en el apartado 2.1. Las pruebas complementarias y exploración pueden ayudar al diagnóstico o analizar la compensación vestibular y monitorizar los tratamientos.

1.2.6.2 Exploración física

- La otoscopia es el primer paso, lo normal sería no encontrar hallazgos patológicos ni durante las crisis ni en los periodos entre crisis.
- Nistagmo: debe evaluarse con y sin fijación de la mirada. Debemos anotar la dirección (horizontal, vertical, horizonte-rotatorio), el sentido al que bate la fase rápida (derecho, izquierdo, arriba, abajo, horario, antihorario), y la influencia que tiene el cambio en la posición de la mirada.
- En la crisis hay una primera fase de nistagmo irritativo, seguida de una fase de nistagmo parético, y finalmente una nueva fase de nistagmo irritativo. El primer nistagmo se debe a la acción despolarizante del potasio, y suele durar unos dos minutos; después el nistagmo parético se debe a la disfunción que genera el exceso de potasio, y dura hasta 30 minutos; finalmente, existe un proceso de adaptación a la fase anterior con un nistagmo hacia el lado contrario y, por tanto, irritativo nuevamente, que se recupera funcionalmente y puede durar hasta varios días (Yacovino y Finlay, 2016. Watanabe, 1996).

- Romberg y Untenberger-Fukuda: analizan la contribución del sistema propioceptivo y vestibular. Su resultado depende de la función de los CSP y CSS. No son pruebas muy sensibles en el diagnóstico de la EM. Son normales la mayoría de las veces (Gimeno Vilar 2007). Para realizar la prueba de Romberg, el paciente se posiciona de pie con los pies formando un ángulo de 25° abierto hacia afuera y delante, manteniendo la vista en un punto a una distancia entre 1 y 2 metros y luego cierra los ojos, en condiciones normales el sujeto no se desplaza ni sufre caídas. La prueba de Unterberger es una prueba de marcha en el sitio en la que en condiciones normales el sujeto no se desplaza más de 50cm ni gira más de 30° (Pérez y Gimeno 2009).
- Marcha en tándem: Con ojos abiertos es una prueba de función cerebelosa y compensación central. Con los ojos cerrados es una prueba de función vestibular inespecífica y sin valor localizador. Las alteraciones y respuestas vestibulo-espinales se exploran con la prueba de Babinski Wel (durante la deambulación o al realizar giros o introducir modificaciones externas se observa la capacidad de mantener el equilibrio empujando al paciente de manera inadvertida, o al hacerlo caminar por una superficie irregular o con información visual comprometida o moviendo la cabeza hacia ambos lados) (Oliva et al, 1998).
- Agitación cefálica: con cuidado, pero de forma vigorosa se mueve la cabeza en el plano del CSH (discretamente inclinada hacia adelante 30°) unos 45° cada sentido durante 20-30 ciclos y se para de manera brusca, observando si existe nistagmo con los ojos abiertos y gafas de Frenzel. Esto somete al paciente a una estimulación vestibular intensa que produce un nistagmo patológico cuando la paresia vestibular es mayor al 40% (Gimeno Vilar, 2007). La prueba es patológica cuando se observa un nistagmo de más de 10 segundos de duración.
- Maniobra oculo-cefálica (MOC): En esta maniobra se aplican movimientos de alta aceleración a la cabeza hacia los lados, pidiendo al paciente que mantenga la vista fija al frente en un punto a 1.5m aproximadamente. En condiciones normales, esto produce una corriente ampulípetas o excitadora en el CSH del oído al que se mueve la cabeza y un reflejo oculomotor compensador que lleva al ojo en dirección contraria, observando por el explorador que el ojo permanece inmóvil independientemente del desplazamiento de la cabeza y la órbita. Si tenemos una

lesión vestibular periférica unilateral, el reflejo es incompleto o no proporcional al grado de desplazamiento cefálico, por lo que se generan movimientos sacádicos en sentido contrario al movimiento de la cabeza para mantener la vista en el punto pedido (Halmagyi y Curthoys, 1988). Se han descritos dos formas de sacadas: 1) iniciales, mientras se mueve la cabeza, de difícil precisión y 2) tardías, al finalizar el movimiento cefálico y fáciles de identificar, con amplitud creciente con la aceleración (Oliva et al, 1999). En la estabilización de la mirada en el espacio (reflejo vestibulo-ocular) influyen, en condiciones normales, ambos laberintos: 1) cuando la aceleración del estímulo es baja, participan la estimulación ipsilateral y la inhibición contralateral, y la ganancia es de $g > 1$. Cuando la aceleración aumenta, el laberinto contralateral llega a un límite de inhibición ($g = 0$) y sólo participa el laberinto ipsilateral, siendo la ganancia de 0,8 aproximadamente (Weber et al, 2008). En pacientes con EM, resulta de vital importancia considerar la participación de ambos lados (Pérez Fernández y Gimeno Vilar, 2009). Suele ser patológica en el 45% de los pacientes y es el signo que más frecuentemente se vuelve patológico en el tratamiento con gentamicina intratimpánica y siempre tras la neurectomía (Pérez y Rama-López, 2005).

1.2.6.3 Pruebas complementarias

1.2.6.3.1 Valoración auditiva

- Audiometría tonal: según los criterios que ya han sido descritos, necesitamos al menos en una ocasión comprobar de la manera más objetiva posible la hipoacusia neurosensorial coclear. Se puede complementar con el test de Fowler o de SISI (short increment sensibility index), que son tests supraliminares para comprobar el reclutamiento, que es típico de este tipo de hipoacusia (Salesa, 2005).

Los criterios audiométricos de la AAO-HNS son los siguientes (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995):

- La media aritmética de los umbrales a 0,25, 0,5 y 1 kHz supera al menos en 15 dB a la media de las frecuencias de 1, 2 y 3 kHz.
- En casos unilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz supera en 20 dB a la correspondiente del oído contralateral.

- En casos bilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz es superior a 25 dB en el oído considerado.
 - A juicio del investigador, la pérdida auditiva del paciente cumple criterios razonables de pérdida auditiva compatible con EM. Este criterio debe ser justificado en cada caso.
 - Audiometría verbal: nos proporciona información sobre la inteligibilidad. Debido a la distorsión característica del tipo de hipoacusia de los pacientes con EM, tienen menor inteligibilidad de lo que cabría esperar según su pérdida tonal (Mateijsen et al, 2001). Sólo cuando el umbral tonal es superior a 65 dB, los fenómenos de reclutamiento hacen que la inteligibilidad aparezca más afectada de lo que se correspondería en la prueba tonal y que se registren las clásicas curvas verbales en campana, con deterioro importante de la inteligibilidad con el incremento de la intensidad (Mateijsen 2001).
 - Impedanciometría: Permite comprobar que no existan alteraciones en el OM. En fases iniciales del HE, se ha descrito que la hipoacusia de frecuencias graves puede tener un componente de transmisión por el aumento de impedancia acústica entre el OI y el estribo, a pesar de ello, el timpanograma obtenido debe ser tipo A (Honrubia, 1999). El test de Metz puede ser positivo (existencia de reclutamiento medida por el reflejo estapedial) al presentarse con intensidades inferiores a 60dB sobre el umbral tonal medio (Chen et al, 2006).
 - Electrocoqueografía (ECoG) (figura 16): es el registro de los eventos eléctricos que ocurren en la cóclea los primeros cinco segundos después de aplicar un estímulo acústico. Los potenciales obtenidos son: microfónico coclear, que refleja a actividad de las ciliadas externas (poco uso clínico); potencial de sumación (PS) que refleja las actividades de las células ciliadas internas; y potencial de acción (PA) que corresponde a la onda I de los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y refleja la actividad del nervio coclear.
- La finalidad de los estudios de la EcoG es la búsqueda de patrones que reflejen un HE (Ferraro 2006). Los pacientes con HE presentarían un aumento de la amplitud del PS debido al aumento de volumen endolinfático que produce una asimetría de la

vibración de la membrana basilar. Se utiliza también el cociente entre PS/PA, que se considera positivo para la existencia de HE cuando es mayor a los 0.3-0.5 μV , tiene una especificidad de 90% aunque la sensibilidad es de un 65%. (Martín Sanz et al, 2012). Otro parámetro es medir la duración en milisegundos del complejo PS-PA. La duración estaría aumentada en un 70% en pacientes con HE. La diferencia entre latencias del PA cuando se estimula con clicks de diferente polaridad se ha mostrado bastante específico del HE (Hall 2007).

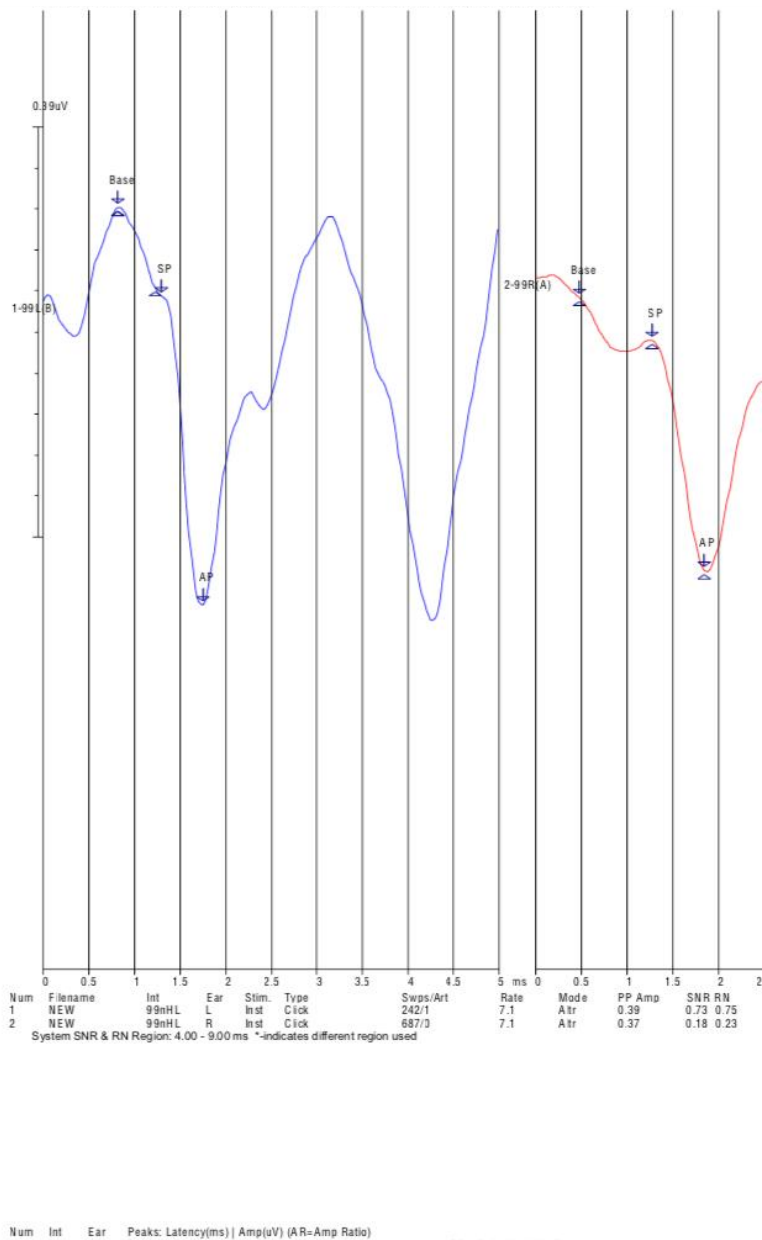


Figura 16. Imagen de ECoG, normal.

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de HE o de EM que tienen positivos cualquiera de estos parámetros o sus combinaciones, pero especialmente el PS/PA, se ve afectado por las siguientes características clínicas (Kimura 2003):

- Es mayor en pacientes sintomáticos que los que están en fase asintomática.
 - Es mayor en los casos en que existe pérdida auditiva que en los que no la tienen, si bien, no hay una relación lineal clara entre el grado de hipoacusia y la alteración de los parámetros de la ECocG. Además, es diferente el efecto de la pérdida en frecuencias graves, que modifica poco los parámetros de la ECocG, y el de la pérdida en las frecuencias agudas, que tiene un mayor efecto, aunque a veces controvertido.
 - Es mayor entre los pacientes con más tiempo de evolución.
- Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC): su utilidad es limitada al diagnóstico diferencial con un proceso retrococlear, fundamentalmente un schwannoma del VIII par. Ahora bien, en un intento de mejorar el diagnóstico de la EM, Don et al., han desarrollado una técnica basada en la aplicación a los PEATC convencionales de ruido enmascarante ipsilateral filtrado, de ancho de banda creciente (Don et al, 2005); se comercializa como CHAMP (siglas inglesas de Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure). Esta técnica consiste en comparar los PEATC registrados de forma convencional con los obtenidos al utilizar como estímulo un ruido rosa con filtros de paso alto progresivamente más bajos, de manera que se enmascare una zona frecuencial progresivamente mayor de la cóclea. En los individuos normales, la latencia de la onda V aumenta progresivamente a medida que la región coclear enmascarada es más amplia, dado que la sincronía de las zonas apicales, que son las que van quedando libres del enmascaramiento, es menor. Sin embargo, en los pacientes afectados de EM apenas se produce retraso de la onda V. El test se valora considerando las diferencias en la latencia de la onda V entre la exploración convencional sin enmascaramiento y la realizada con ruido rosa de paso alto de 0,5 kHz (es decir, con sólo la región más apical de la cóclea libre de enmascaramiento). La explicación del comportamiento de la EM no está muy clara, pero se atribuye a un cambio en las características físicas de la membrana basilar.

Un problema para la aplicabilidad de esta técnica es la imposibilidad que existe en ocasiones para identificar la onda V en pacientes con pérdidas auditivas marcadas y la dificultad que suele presentarse para determinar el pico de latencia de la onda V en la condición de enmascaramiento con ruido de 500hz (Don 2007). Se ha resuelto este problema introduciendo otro parámetro, el complejo de la relación entre amplitudes: diferencia entre la amplitud de la onda V sin enmascaramiento y la amplitud de la onda V con enmascaramiento de paso alto de 0,5 kHz, dividida por la amplitud sin enmascaramiento. Con este parámetro la sensibilidad sigue siendo de 100% y la especificidad desciende a 75%, pero aún sería un buen test diagnóstico (Don 2007).

- Otoemisiones acústicas: emisiones de energía sonora generadas en las células ciliadas externas y que pueden aparecer de forma espontánea o tras un estímulo sonoro. Su presencia se traduce como un signo de buena función coclear, aunque su ausencia no significa que haya patología. Una hipoacusia mayor a 40-45dB se traduce en una pérdida de las OEA. Su desaparición es por ello un resultado esperado en pacientes con hipoacusia mayor a 40-45dB, pero no es específico de la EM (Kusuki et al, 1998).
- Test de glicerol: el test se basa en crear un gradiente osmótico entre el compartimento laberíntico y la sangre provocado por la ingestión o inyección de glicerol (agente somótico potente). El gradiente produce un desplazamiento del agua desde el líquido laberíntico a la sangre, lo que reduce el volumen endolinfático y un alivio del HE. La mejora de la presión endolinfática se valora por audiometría. El test es positivo si mejoran los umbrales 10dB en por lo menos dos frecuencias consecutivas, o bien, una mejora en la logaudiometría con un aumento de la discriminación verbal en al menos un 10% (Kimura et al, 2003)

1.2.6.3.2 Valoración vestibular

- Electronistagmografía (ENG) y videonistagmografía (VNG): registran los movimientos oculares tanto en fase de crisis como intercrisis. El registro puede hacerse espontáneamente o tras la estimulación con calor o movimientos rotatorios.
 - Prueba calórica: Su objetivo es estimular los CSH y el nervio vestibular superior de cada lado con distintas temperaturas (44 y 30°), lo que genera en

condiciones normales un nistagmo que permite determinar la actividad refleja de cada lado y su integración con el sistema nervioso central (Lee et al, 2017), así como conocer el grado funcional del oído afectado, asegurar que el lado supuestamente sano no es hipofuncionante, determinar en casos bilaterales si es un síndrome realmente bilateral o hay un lado más afectado que el otro. Esta prueba ofrece cuatro resultados: normal, paresia canalicular con valor medio del 24.3%, preponderancia direccional y combinación de las dos últimas (Dobie et al, 1982). En pacientes con hipofunción vestibular las respuestas están disminuidas en el lado lesionado, hablando de arreflexia vestibular si no hay respuesta con agua helada. La disminución de la respuesta se debe a la pérdida de células ciliadas tipo II que son las que contribuyen al VOR en estímulos de baja frecuencia (Lee et al, 2017). No se puede plantear un paralelismo estricto del VIN con la prueba calórica, pues sabemos que ambos utilizan estímulos muy diferentes: 1) monoaural en la calórica y binaural en la óculo-cefálica; 2) rango de frecuencias que representa cada uno de los estímulos (calórica o de baja frecuencia, óculo-cefálica o de alta frecuencia). Estos dos aspectos y los posibles falsos negativos inherentes a los aspectos antes mencionados respecto al tipo de sacadas hacen que ambas pruebas, más que excluyentes, sean complementarias (Pérez y Rama-López 2003).

- VNG: la VNG mediante estímulo con movimientos rotatorios nos sirve de complemento a la prueba calórica. Mientras que la calórica es más específica para patología unilateral, la rotatoria es más sensible debido a que el VOR es más duradero que el producido mediante la prueba calórica (Palomar-Asenjo et al, 2006). Tiene una gran utilidad en el seguimiento de los pacientes, ya que, si el posicionamiento del paciente es correcto, el estímulo aplicado será siempre igual. Así se analizan los cambios de respuesta en base a las alteraciones en el recepto periférico (Pérez et al, 2005)
- Potenciales evocados miogénicos (VEMP): son un reflejo vestíbulo-cólico cuya aferencia son las neuronas del sáculo conducidos por el nervio vestibular inferior hacia el SNC y consisten en potenciales inhibitorios amplios (60-300 μ V) de corta latencia (8ms), detectados en el músculo esternocleidomastoideo tónicamente

contraído y que se inducen por clicks breves (0.1ms) e intensos (>90dB) o tonos puros de presentación monoaural ipsilateral. Su empleo se basa en estímulos de tono puro (0.5kHz) y los resultados se expresan en amplitud y latencia de respuesta. En pacientes con EM, el sáculo es el segundo lugar más frecuente de hidrops por lo que generará un aumento de latencia o ausencia de respuesta en los VEMP (Rauch, 2006). Con respecto a la respuesta de los VEMP y el tiempo de evolución de la EM, se ha identificado un aumento de la amplitud de la respuesta en las fases iniciales de la enfermedad (por la dilatación del laberinto membranoso del vestíbulo que puede llegar a contactar con la platina del estribo y aumentar la sensibilidad de respuestas del sáculo) y una disminución de la amplitud o una ausencia de la misma en estadios avanzados (por una marcada dilatación del sáculo y atrofia del epitelio sensorial). Por ello, puede ser útil en el diagnóstico del estadio precoz o final de la EM (Young 2003). Los VEMP pueden ser útiles también para monitorizar a los pacientes que precisen un tratamiento ototóxico con gentamicina: se ha descrito, en muchos casos, unos VEMP con registros dentro del rango de normalidad con carácter previo al tratamiento con GIT, y a menudo están abolidos tras una única dosis de GIT, lo que sugiere que el sáculo es más sensible a la GM que otras partes del vestíbulo (Pérez Guillén y Pérez Garrigues, 2015). Los VEMP son también útiles en el diagnóstico diferencial de EM y sordera brusca, fundamentalmente al inicio de la EM, donde pueden existir dudas de si se trata de un debut monosintomático de la EM. En los pacientes que presentan EM, los VEMP están afectados en un 71%, frente al 21% de los oídos que presentan sordera brusca (Wu y Young, 2004).

- Posturografía: nos permite analizar el reflejo vestíbulo espinal cuantificando el control postural estático y dinámico, así como la contribución de cada sistema (vestibular, visual y somatosensorial) al mantenimiento del equilibrio. Se puede realizar la prueba sin modificar la posición, conociéndose como posturografía estática, o cambiando el entorno visual y las condiciones de la superficie de apoyo, tratándose entonces de una posturografía dinámica (Boleas Aguirre 2009).
 - Estática: el número de pacientes con EM en los que la velocidad de balanceo con ojos abiertos es normal disminuye conforme avanza la enfermedad, de modo que el sólo 38% de pacientes afectados

con EM con más de 20 años de evolución tienen resultados normales (Havia 2004).

- Dinámica: los pacientes con EM muestran un área de balanceo mayor que los controles y una distorsión de la amplitud de los límites de estabilidad. Existe correlación entre los parámetros de esta posturografía y el tiempo desde la última crisis de vértigo (Domenech-Vadillo et al, 2010).
- **Video Head Impulse Test (vHIT):** El reflejo vestíbulo-oculomotor (VOR) (figura 17) es una respuesta automática e involuntaria que desplaza el ojo cuando la cabeza es sometida a una aceleración. Genera un movimiento conjugado ocular opuesto al cefálico, pero de igual velocidad y dirección, consiguiendo que los ojos se mantengan estacionarios respecto al medio externo y que el entorno visual permanece estable en la retina. Se clasifica en lineal o angular según la aceleración que lo provoca. El vHIT nos va a medir el angular, puesto que se basa en los aspectos fisiológicos que determinan el VOR evaluando los seis CSC. Los CSC detectan cambios en las tres posiciones del espacio de la posición de la cabeza, enviando a los músculos extraoculares las señales necesarias para generar un movimiento del globo ocular perfectamente opuesto y suplementario. A pesar de que en un giro cefálico se van a estimular los dos oídos, en casos de gran velocidad angular, va a existir una asimetría en la integración central de la información, lo que permite, mediante el vHIT, discriminar cada CSC por separado con una especificidad mayor al 95% (Breinbauer, 2016). Permite cuantificar el estímulo cefálico y la respuesta ocular en términos de velocidad. El vHIT en lugar de la prueba calórica se ha convertido en la primera prueba para pacientes con sospecha de trastornos vestibulares (Rambold et al, 2015). Es rápido, inocuo, repetible y proporciona datos cuantitativos objetivos sobre cada uno de los CSC.

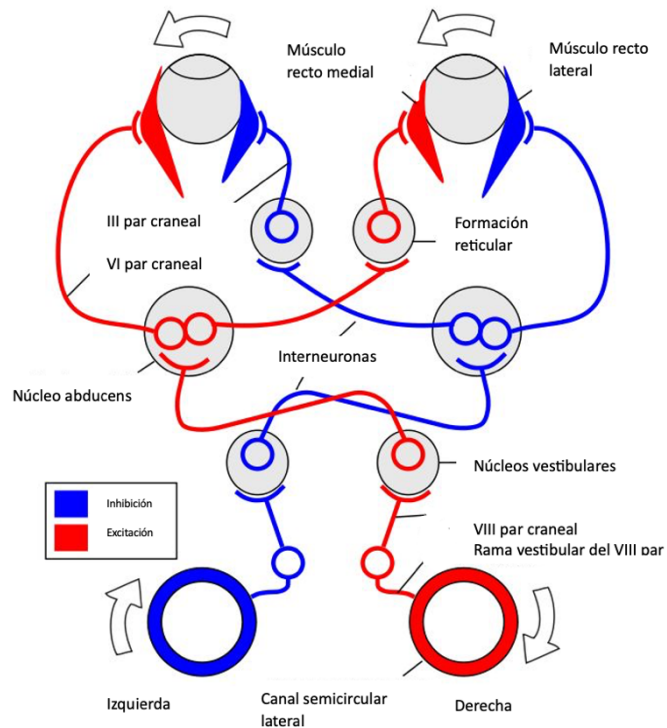


Figura 17: esquema del VOR. Adaptado de: https://es.wikipedia.org/wiki/Reflejo_vest%26C3%ADbuloocular#/media/Archivo:Vestibulo-ocular_reflex_EN.svg

- Hechos históricos

El desarrollo del vHIT (Halmagy et al, 2017) se remonta a 1988, cuando se empiezan a utilizar bobinas corneales (scleral search coils) para medir la función de los CSC. Previamente a esto, en 1984, se estudia un paciente con schwannoma vestibular bilateral que tenía ambos nervios vestibulares seccionados. Se midieron los movimientos horizontales compensatorios oculares en respuesta a estímulos pasivos de baja frecuencia (0.2Hz), baja aceleración, rotaciones sinusoidales, primero en una habitación oscura y después con la luz encendida. El paciente no podía generar movimientos compensatorios oculares a los estímulos, lo que indica que los movimientos de baja frecuencia y baja aceleración de la cabeza no es un indicador válido de la función de los CSC. Sin embargo, cuando miraba fijamente a un punto concreto, mientras se realizan pequeños y rápidos movimientos pasivos impredecibles de la cabeza en el plano horizontal (15° a 100°/s) durante los 100 primeros ms, no podía generar respuesta ocular para mantener su mirada

mantenida en el punto objetivo, en contraste con los movimientos pasivos, lentos y predecibles, por lo que los otros movimientos sí pueden considerarse válidos para medir la función de los CSC. El impulso cefálico es puramente vestibular, porque es demasiado rápido para otros sistemas oculomotores (optocinético, reflejo cérico ocular, o la búsqueda suave).

En el HIT, el médico gira la cabeza del paciente de forma abrupta e impredecible en el plano de un par de CSC, unos 15° en unos 100 ms, y observa la respuesta del movimiento ocular compensatorio instantáneo. Durante cada impulso de la cabeza, la respuesta del movimiento ocular de un sujeto sano compensará el giro de la cabeza y la mirada permanecerá fija en el objetivo de fijación fijo en la tierra (Figura 18-1); sin embargo, los ojos de un paciente sin función vestibular (un paciente “avestibular”) se moverán con la cabeza por lo que el paciente tiene que hacer un movimiento sacádico correctivo al final de cada impulso cefálico para volver su mirada al objetivo (Figura 18). Esta sacada correctiva o de recuperación “manifiesta” observada por el médico es el signo clínico de la paresia del canal. El contraste es que, durante el giro de la cabeza, los sujetos con una función normal de sus CSC realizan movimientos oculares compensatorios suaves, que mantienen la mirada en el objetivo, y no necesitan realizar movimientos sacádicos de recuperación. Los movimientos sacádicos abiertos de recuperación son útiles porque los médicos pueden observarlos incluso en pacientes encamados. Pero, por supuesto, el principal inconveniente de cualquier signo clínico de paresia del canal es que es subjetivo: no hay un registro objetivo verificable de lo que hizo exactamente el paciente.

La medida habitual de la adecuación del VOR es la ganancia. Ganancia es un término general para cubrir la relación de salida a entrada en cualquier sistema dinámico. Para medir la ganancia del VOR, calculamos la relación entre el área bajo la curva de velocidad del ojo y el área bajo la curva de velocidad de la cabeza durante el impulso de la cabeza. La ganancia normal del VOR está cerca de 1.0. Los pacientes con pérdida vestibular unilateral (UVL) tienen una ganancia de VOR reducida durante el giro de la cabeza hacia el oído afectado (generalmente menos de 0,7) y, por lo tanto, sus fases lentas no compensan el giro de la cabeza, con el resultado de que sus ojos

se mueven con la cabeza, y necesitan realizar movimientos sacádicos correctivos de los impulsos cefálicos hacia el oído afectado (Figura 18), identificando así el lado de la pérdida.

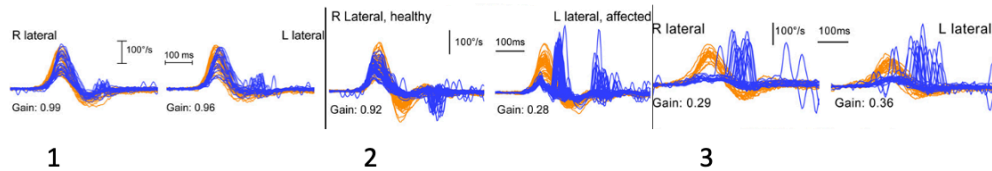


Figura 18, 1-2-3: De Halmagy et al, 2020. Gain=ganancia. En naranja, aceleración de la cabeza. En azul, aceleración del ojo. 1: paciente normal. 2: déficit unilateral, izquierdo(R, derecha, L Izquierda). 3: déficit bilateral.

Algunos pacientes realizan movimientos sacádicos de recuperación durante el impulso cefálico, y el médico no los detecta: son movimientos sacádicos de recuperación "encubiertos" (Weber et al, 2008), por lo que fue evidente la necesidad de un registro objetivo del movimiento ocular y del movimiento de la cabeza durante los impulsos cefálicos. Después de unos 10 años de desarrollo, MacDougall et al., (2009) idearon una cámara de alta velocidad montada en la cabeza en gafas ajustadas con sensores de velocidad de la cabeza y software para medidas objetivas precisas de la velocidad de la cabeza y el ojo. La cámara mide el centro de la pupila y las medidas válidas requieren una excelente imagen del ojo, no contaminada por el párpado. Esto es lo que se ha convertido en la prueba de impulso cefálico video asistida (vHIT) ampliamente utilizada el día de hoy.

La función de todos y cada uno de los CSC se puede medir individualmente con el vHIT (McGarvie et al, 2015), y no hay mucha disminución del VOR con la edad. El vHIT puede cuantificar el nivel absoluto de la función del canal después del tratamiento con gentamicina sistémica (Weber et al, 2009) o intratimpánica (Marques et al, 2015) y medir la pérdida bilateral de la función vestibular (Judge et al, 2017). El seguimiento del patrón de movimientos sacádicos encubiertos después de una UVL muestra que hay cambios en el momento y el patrón de los movimientos sacádicos que pueden estar relacionados con la idoneidad de la compensación

vestibular. Algunos pacientes pueden usar movimientos sacádicos encubiertos para ocultar el deslizamiento retiniano que debe ocurrir debido a su VOR inadecuado (McDougall y Curthoys, 2012). El vHIT permite la medición del patrón de estos movimientos sacádicos encubiertos para abordar la importante cuestión del papel de los movimientos sacádicos encubiertos en la recuperación después de la pérdida vestibular (Batuecas Caletrío et al, 2014. Rey Martínez et al, 2015).

La pérdida de la función de los CSC no debe ser profunda para que sea detectable en vHIT. La evidencia publicada muestra que vHIT puede detectar un deterioro leve de la función del canal. Webber et al. (2009) demostraron que diferentes pacientes tenían diferentes niveles de alteración bilateral de la función del CSC en la prueba de impulso cefálico después de la gentamicina sistémica; no todos mostraron una pérdida "profunda" de la función del CSC y, de hecho, algunos pacientes tuvieron pérdidas pequeñas. Los resultados mostraron un espectro continuo de ganancias de VOR en la prueba de impulso cefálico en diferentes pacientes desde casi normal hasta pérdida vestibular bilateral completa (BVL). Más recientemente, se ha demostrado que el vHIT detecta una leve pérdida de función, por ejemplo, una sola dosis de GIT redujo la función del VOR medido por vHIT en un promedio del 26 % (Marques et al, 2015). Las bandas estrechas de ganancia de vHIT para sujetos sanos que se han publicado (McGarvie et al, 2015), muestran que incluso pequeñas pérdidas de la función del canal son detectables. Entonces, así como un audiograma detecta un deterioro leve de la función auditiva, el vHIT detecta un deterioro leve de la función vestibular.

El término vHIT es el sistema de medición, y llamamos a todo el protocolo con las siglas HIMP (como abreviatura de prueba Head IMPulse). En la variante SHIMP ("Suppression Head IMPulses"), el paciente mira fijamente un objetivo fijo que se mueve durante el giro de la cabeza (Figura 19).

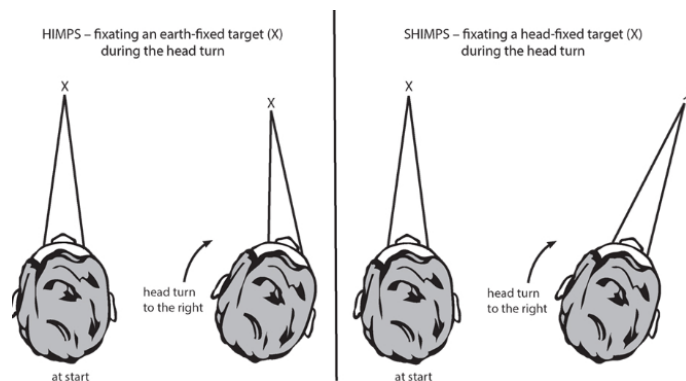


Figura 19: Esquema explicación de la MOC. Halmagy et al, 2020.

El estímulo de giro de la cabeza es exactamente el mismo en HIMP y SHIMP (giros de cabeza breves, pasivos, impredecibles y de alta aceleración), pero en el protocolo SHIMP, se requiere que el sujeto fije un objetivo que se mueve con la cabeza, un punto de una cabeza (láser montado proyectado en la pared frente al sujeto) (MacDougall et al, 2016). Los sujetos sanos suprimen su VOR con frecuencia en la vida diaria (leyendo un libro, en un autobús), pero la supresión de VOR en este protocolo pasivo de alta aceleración tarda alrededor de 80 ms desde el inicio del giro de la cabeza, por lo que la supresión de VOR apenas comienza alrededor del final del estímulo del impulso cefálico (Crane y Demer, 1999).

Los resultados del protocolo de prueba SHIMP complementan el protocolo HIMP original: en el protocolo SHIMP son las personas sanas las que realizan una sacada correctiva grande y los pacientes sin función vestibular quienes no la realizan (Figura 20). ¿Por qué los sujetos sanos necesitan hacer un movimiento sacádico correctivo? Porque durante el impulso de la cabeza, el VOR dirige sus ojos hacia el lado opuesto de la cabeza, y los sujetos sanos no suprimen su VOR durante la etapa inicial (primeros ~80 ms) del giro de la cabeza. En consecuencia, su mirada es desviada por su VOR del objetivo fijado en la cabeza. Por ejemplo, cuando la cabeza se gira hacia la izquierda, el VOR mantiene la mirada fija en el espacio girando los ojos de la cabeza hacia la derecha, por lo que al final del impulso el objetivo está a la izquierda de la mirada del sujeto. El sujeto sano tiene que hacer un gran movimiento sacádico hacia la izquierda para recuperar el objetivo. Esta es una sacada anticompensatoria, ya que está en la misma dirección que la rotación de la cabeza (izquierda). En el otro

extremo, para un paciente con pérdida vestibular completa, su VOR ausente no aparta los ojos del objetivo fijado en la cabeza en absoluto durante el impulso cefálico, por lo que al final del impulso los ojos del paciente avestibular están todavía en el blanco para que no hagan ningún movimiento sacádico correctivo. En los SHIMP, son los pacientes sin función vestibular los que no realizan sacádicos correctivos, exactamente lo contrario de los HIMP. Los pacientes con UVL muestran movimientos sacádicos SHIMP grandes para girar la cabeza hacia el lado sano y movimientos sacádicos SHIMP pequeños o ausentes para girar la cabeza hacia el lado afectado. En el protocolo SHIMP, el tamaño de la sacada correctiva es un indicador de la ganancia de VOR: los sujetos sanos hacen sacadas grandes, mientras que los pacientes con pérdida vestibular hacen sacadas pequeñas o ninguna sacada, y un estudio reciente usó el tamaño de la sacada como un indicador adicional de función del canal (Curthoys y Halmagy, 1995). Sin embargo, se necesita cuidado al interpretar el tamaño de los movimientos sacádicos, ya que hay muchos factores que afectan la velocidad ocular sacádica máxima, por ejemplo, la extensión del giro excesivo de la cabeza, la velocidad máxima de la cabeza del impulso e incluso la duración del movimiento. Es importante evitar cualquier pista predictiva sobre la dirección del giro de la cabeza para evitar una sacada anticipatoria temprana en la dirección del movimiento de la cabeza. Sin embargo, los resultados muestran que la velocidad sacádica se puede utilizar para indexar la función de los CSC (Shen et al, 2016). Entonces, el protocolo SHIMP proporciona dos medidas de la función de los CSC: la ganancia de VOR y el tamaño (velocidad) de la sacada correctiva. La ganancia de VOR, medida a partir de la velocidad del ojo de fase lenta, es similar tanto para HIMP como para SHIMP, y SHIMP tiene la ventaja de eliminar de manera efectiva las sacudidas encubiertas, que causan problemas en la medición de ganancia en el protocolo estándar de HIMP (Halmagy et al, 2017).

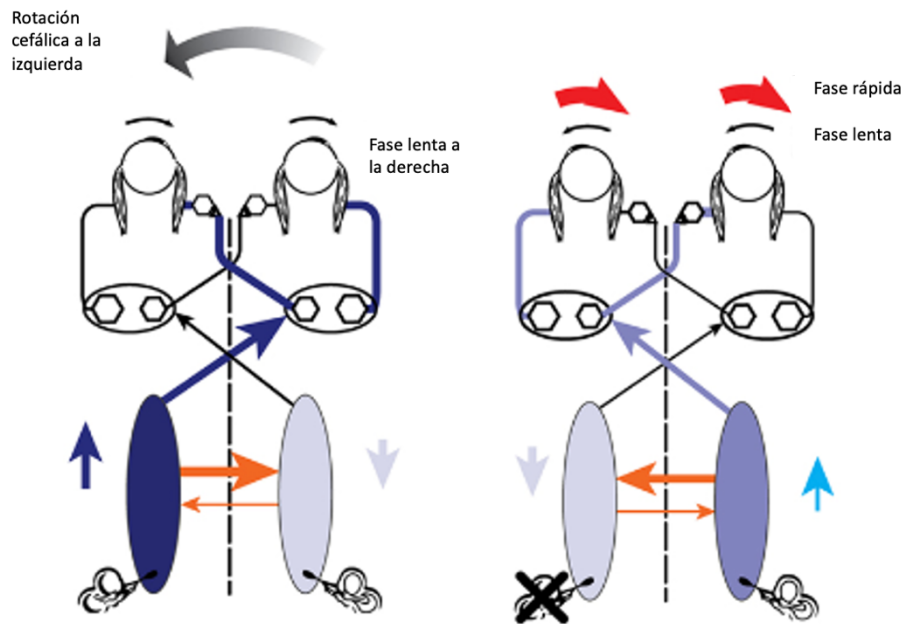


Figura 20: representación esquemática del VOR. Adaptado de: Halmagy et al, 2020.

- Fisiopatología en el vHIT.

Un giro cefálico genera un desplazamiento del fluido de los CSC que hace que se desvíe la cúpula y células ciliadas, desencadenando un potencial de acción de los aferentes primarios de los CSC que se envían a los núcleos vestibulares, de allí a las motoneuronas de los músculos oculares de ambos ojos y el movimiento resultante de los ojos corrige el giro realizado con la cabeza consiguiendo que la mirada permanezca estable en un punto incluso en un giro impredecible (Halmagy, 2017). El inicio de la respuesta del movimiento ocular es rápido: su latencia es de unos 8 ms desde el inicio del estímulo de giro de la cabeza hasta el inicio de la respuesta del movimiento ocular. El estímulo provoca un movimiento compensatorio de ambos ojos, aunque las medidas detalladas muestran que los dos ojos no están exactamente conjugados. Se conocen las principales vías neurales directas que gobiernan esta respuesta. La entrada del cerebelo gobierna la transmisión a través de estas vías, y es esa entrada del cerebelo la responsable de la supresión del VOR (Weber et al, 2008). El movimiento de la cabeza provoca la estimulación complementaria de los canales de ambos lados, para la mayoría de los impulsos cefálicos, la respuesta se compone de dos componentes: un impulso

excitatorio dominante del lado hacia el que se gira la cabeza, y un impulso más pequeño, indirecto, funcionalmente excitatorio, del oído opuesto. Los movimientos normales de la cabeza tienen aceleraciones muy altas: $4000^{\circ}/s$ y superiores por lo que la respuesta del movimiento ocular debe tener una latencia muy corta y ser precisa. La respuesta es muy rápida: unos 8 ms desde el inicio del estímulo del movimiento de la cabeza hasta el inicio de la respuesta del movimiento de los ojos (Halmagy et al 2017). Es probable que la respuesta de inicio se deba a la acción de los receptores tipo I muy rápidos que predominan en la cresta de la cresta y los registros intracelulares han mostrado las respuestas dinámicas muy rápidas de estos receptores (Songer et al, 2013) (figura 19).

Las aferentes primarias de cada laberinto son excitatorias y se proyectan a los núcleos vestibulares; algunas neuronas se proyectan desde los núcleos vestibulares a los núcleos abductores contralaterales. Un grupo de axones del núcleo abducens se proyectan directamente al músculo recto lateral, otro grupo de neuronas del abducens (las neuronas internucleares) se proyectan al recto medial del ojo contralateral a través del fascículo longitudinal medial (MLF) y el núcleo oculomotor (III). Las conexiones de especial importancia para comprender el movimiento ocular a la estimulación vestibular son las fibras entre los dos núcleos vestibulares. Se trata de las fibras comisurales y son funcionalmente inhibitorias, por lo que cada núcleo vestibular actúa inhibiendo algunas neuronas del núcleo vestibular contralateral. Con la cabeza inmóvil, se supone que la actividad de los dos núcleos vestibulares está en equilibrio (Halmagy et al, 2017).

Hay otras dos proyecciones de importancia que complementan la acción de otras proyecciones.

- Algunas neuronas excitatorias de tipo I del núcleo vestibular se proyectan en el tracto ascendente de Deiter (ATD) directamente al núcleo III ipsilateral y activan así el recto medial ipsilateral (complementando la entrada excitatoria al III procedente de las neuronas internucleares abducens contralaterales).

- Algunas neuronas de tipo I del núcleo vestibular son inhibitorias y se proyectan al núcleo abducens ipsilateral, por lo que complementan la entrada disminuida de las neuronas de tipo I del núcleo vestibular contralateral durante los giros de cabeza.

En un sujeto sano, durante un giro brusco de la cabeza hacia la izquierda, se activan los receptores y aferentes del HC izquierdo y, simultáneamente, se silencian los receptores y aferentes del HC derecho. La excitación de los aferentes del laberinto izquierdo se proyecta a, y activa, las neuronas del núcleo vestibular izquierdo, y las neuronas de ese núcleo proyectan la activación al núcleo abducens contralateral, generando el movimiento ocular de fase lenta hacia la derecha, compensando el giro de cabeza. Algunas neuronas del núcleo abducens (las llamadas neuronas internucleares) se proyectan a través de la MLF al núcleo oculomotor contralateral y activan así el músculo recto medial del ojo izquierdo. De este modo, se producen movimientos sinérgicos de ambos ojos: ambos ojos rotan para compensar el giro de la cabeza y así ambos ojos permanecen en el objetivo de fijación durante el giro de la cabeza. Mientras estos procesos excitatorios están en acción, hay exactamente efectos complementarios ejercidos por las proyecciones del laberinto derecho; el giro de la cabeza actúa para silenciar las aferentes primarias del CCH derecho, de modo que proyectan menos excitación al núcleo vestibular derecho, lo que resulta en una menor excitación del abducens izquierdo y una menor activación del recto medial derecho. Así pues, en ambos ojos se produce la excitación simultánea de un conjunto de músculos oculares y la reducción simultánea de la excitación de los músculos opuestos, lo que permite una respuesta de movimiento ocular suave de ambos ojos. Sin embargo, es importante destacar que estos efectos directos se complementan con las conexiones funcionalmente inhibitorias entre los dos núcleos vestibulares. Durante el giro de la cabeza hacia la izquierda, la excitación de las neuronas del núcleo vestibular izquierdo actúa para reducir aún más la actividad en reposo de las neuronas del núcleo vestibular derecho, a través de las fibras comisurales funcionalmente inhibitorias. Pero las neuronas del núcleo vestibular derecho ya están disparando a un ritmo bajo debido a la entrada reducida del CCH derecho. Como resultado de la actividad reducida en el núcleo vestibular derecho,

las neuronas de los núcleos vestibulares izquierdos reciben menos inhibición del núcleo vestibular derecho. De este modo, las conexiones comisurales funcionalmente inhibitorias actúan para potenciar la diferencia de actividad neuronal entre los dos núcleos vestibulares.

Así pues, la excitación simple procedente del laberinto izquierdo se complementa con otra fuente de activación: la reducción de la inhibición (denominada desinhibición). Al disminuir la actividad del CSH derecho, las células de los núcleos vestibulares derechos también disminuyen su actividad. De este modo, ejercen menos inhibición (es decir, desinhiben) a las neuronas del núcleo izquierdo activado, lo que permite que estas neuronas del núcleo vestibular izquierdo se disparen a un ritmo mayor. Esta es la clave: la respuesta compensatoria normal del movimiento ocular se debe al efecto combinado de dos componentes excitatorios funcionales: excitación y desinhibición. La reducción de la actividad en el núcleo vestibular derecho se ve reforzada por el aumento de los disparos (y, por tanto, de la inhibición funcional) de las neuronas del núcleo vestibular izquierdo.

Si se daña el laberinto izquierdo, las neuronas aferentes del laberinto izquierdo dejan de disparar, por lo que las neuronas del núcleo vestibular izquierdo (ipsilesional) tienen una tasa de disparo baja. Así, estas neuronas silenciadas ejercen menos inhibición sobre las células de los núcleos vestibulares derechos que proyectan y activan las neuronas abducens. Esta menor inhibición del núcleo vestibular izquierdo permite a las células del núcleo vestibular derecho disparar a una frecuencia superior a su frecuencia habitual en reposo. Este desequilibrio en la frecuencia de disparo entre los dos núcleos vestibulares es equivalente al desequilibrio causado por una rotación real de la cabeza hacia la derecha, y la consecuencia son movimientos oculares de fase lenta alejados del lado derecho sano y de fase rápida alejados del lado izquierdo afectado. Se trata de un nistagmo vestibular espontáneo con fases lentas hacia la izquierda y fases rápidas hacia la derecha. La mayor frecuencia de disparo de las células del núcleo vestibular derecho actúa para inhibir aún más las neuronas del núcleo vestibular del lado izquierdo, cuya actividad ya había disminuido por la ausencia de entrada aferente desde el laberinto izquierdo. Una vez más, las neuronas comisurales inhibitorias actúan para aumentar el

desequilibrio en la actividad neural entre los dos núcleos vestibulares. Con el tiempo, el desequilibrio de la actividad neural entre los dos núcleos vestibulares se reduce y, al hacerlo, el nistagmo espontáneo disminuye a medida que se produce la compensación vestibular y se recupera el equilibrio.

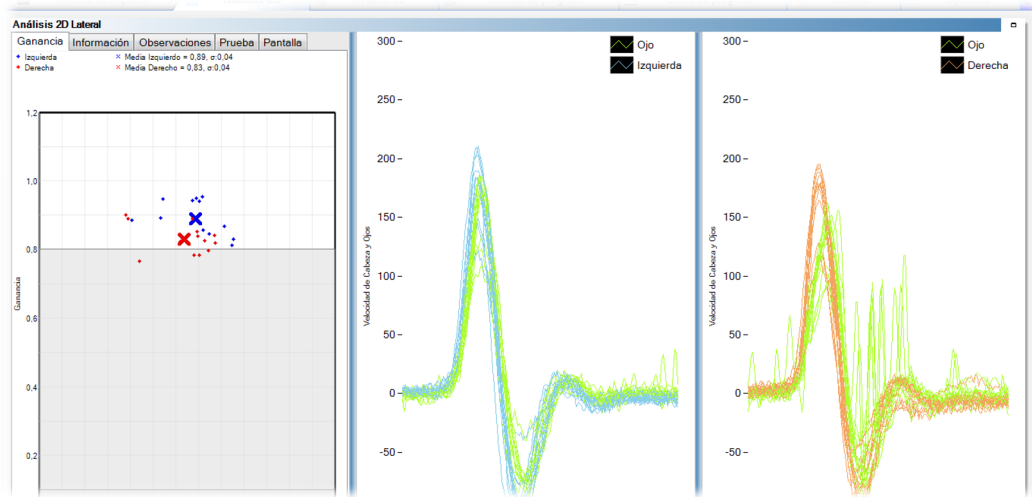


Figura 21: vHIT normal

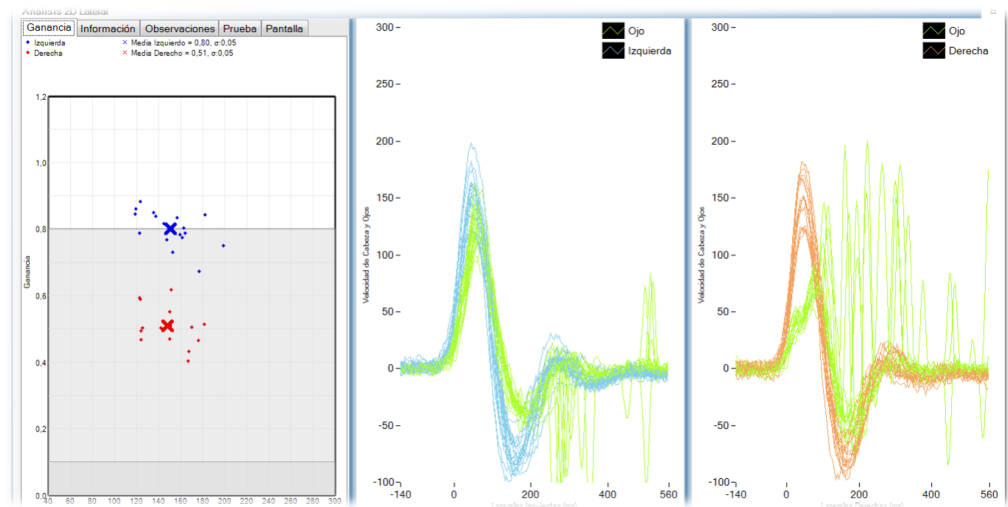


Figura 22: vHIT patológico, déficit vestibular unilateral derecho

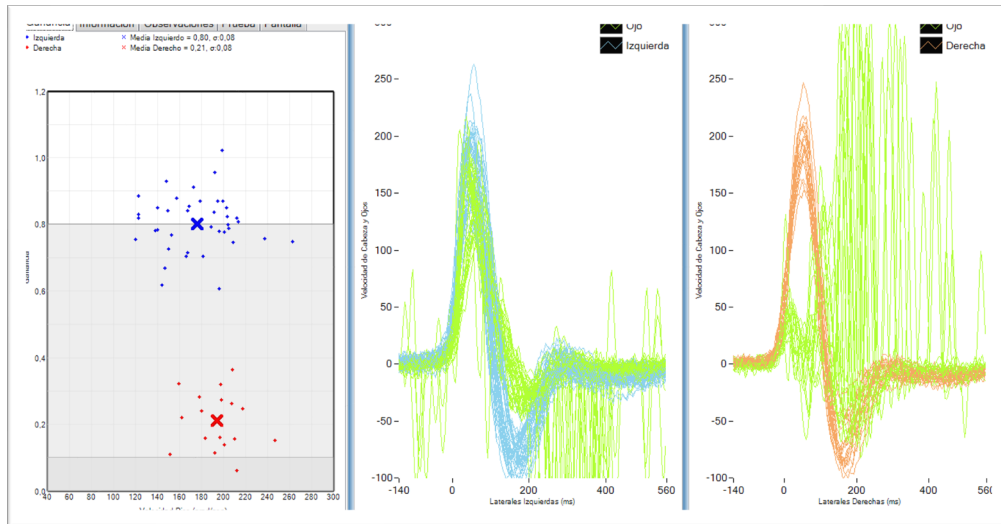


Figura 23: vHIT patológico, déficit vestibular unilateral derecho. El paciente presenta nistagmo espontáneo.

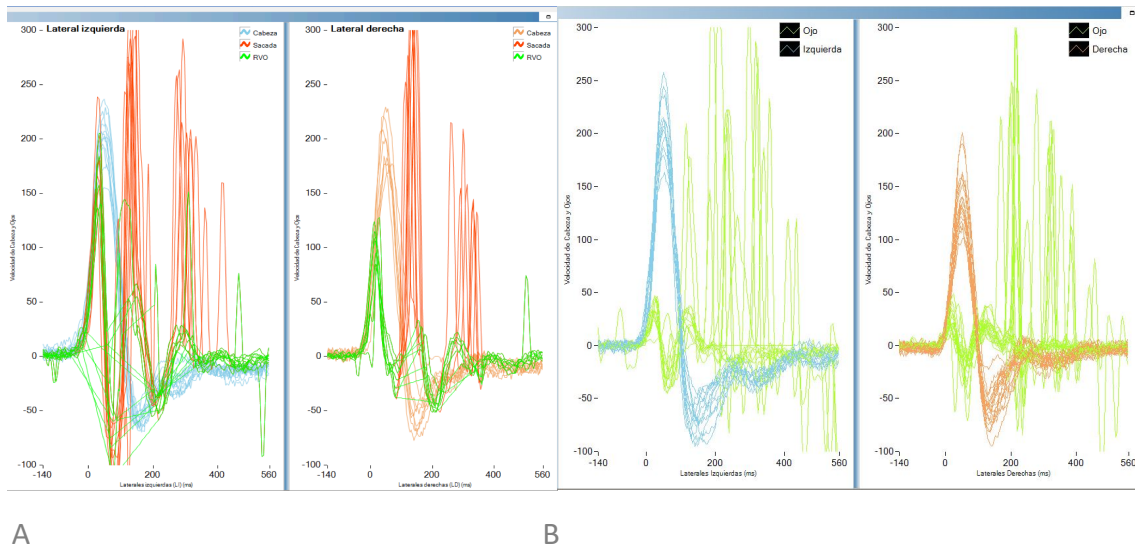


Figura 24: Déficits vestibulares bilaterales. A: se observa la agrupación de las sacadas. B: se observan sacadas no agrupadas.

Consideremos ahora la prueba del VOR horizontal de un paciente con pérdida vestibular izquierda. En primer lugar, gire la cabeza hacia el lado sano (derecho). Esto también se denomina giro contralesional de la cabeza. El estímulo provocará el aumento habitual de la activación de aferentes del laberinto derecho restante que se proyectan al núcleo vestibular derecho y, de ahí, al abducens izquierdo, para generar un movimiento ocular compensatorio de fase lenta hacia la izquierda, al igual que ocurre en respuesta a un giro de la cabeza hacia la derecha en una persona

sana, pero con una diferencia importante. Ahora, el aumento de la actividad neural en el núcleo vestibular derecho del lado sano no se complementa con la reducción de la inhibición del lado lesionado. Falta la desinhibición. El resultado global será un movimiento ocular compensatorio cuya velocidad ocular no coincide del todo (y por tanto no compensa exactamente) la velocidad de la cabeza porque, aunque tiene el componente excitatorio, le falta el componente desinhibitorio que tienen los sujetos sanos. Debido a ese componente desinhibitorio ausente, la posición del ojo al final del giro de la cabeza hacia el lado sano estará un poco por debajo del objetivo, por lo que el paciente probablemente, al final de este impulso de la cabeza hacia el lado intacto, necesitará hacer una (pequeña) sacada compensatoria para volver a fijar la mirada en el objetivo. En otras palabras, puede haber una pequeña sacada en los pacientes con UVL, incluso para los giros de cabeza hacia su lado sano. No se trata de una deficiencia en la explicación, sino todo lo contrario: coincide exactamente con lo que se espera de las conexiones neuronales que los experimentos fisiológicos han demostrado tan minuciosamente. Cabe señalar que esta pequeña sacada compensatoria no se producirá en todos los pacientes, ya que depende de muchos factores: de la magnitud de la pérdida vestibular, de la magnitud del rebasamiento en el giro de la cabeza, del tamaño del objetivo de fijación, de la capacidad del paciente para ver el objetivo y de la distancia de su fijación final con respecto al objetivo, así como de su criterio para decidir si necesita realizar una sacada.

Los giros de la cabeza hacia el lado lesionado en un paciente con UVL provocarán un movimiento ocular compensatorio inicial. ¿Por qué? Porque no quedan receptores en el lado izquierdo que puedan activarse. ¿Qué puede causar un movimiento ocular compensatorio? El giro de la cabeza causará una disminución de la actividad de los receptores del laberinto sano, lo que provocará una disminución de la entrada neural al núcleo vestibular derecho. A su vez, esta reducción actuará reduciendo la inhibición en las células del núcleo vestibular izquierdo. Una reducción de la inhibición es un impulso excitatorio, por lo que las neuronas de los núcleos vestibulares izquierdos se dispararán a mayor velocidad y se proyectarán a las neuronas abducens, impulsando así al ojo a compensar el giro de la cabeza, al menos inicialmente. A altas aceleraciones de la cabeza, este impulso desinhibitorio será de

corta duración: tan pronto como las neuronas del laberinto vestibular derecho y del núcleo se silencien, ya no podrá reducirse más la inhibición comisural, por lo que cesará la excitación efectiva. En pacientes con pérdida bilateral, no habrá desinhibición, por lo que no habrá respuesta temprana de la velocidad ocular y los registros de la velocidad ocular deberán ser planos para ambas direcciones de giro de la cabeza (figura 25).

Hay que tener en cuenta que existen proyecciones descendentes desde el cerebelo, que pueden modular la transmisión a través del núcleo vestibular y son responsables de la supresión voluntaria del VOR en muchas situaciones. Sin embargo, está demostrado que en sujetos humanos, en respuesta a impulsos de la cabeza bruscos, pasivos y de alta aceleración, la supresión del VOR sólo empieza a funcionar tras un retardo de unos 80 ms (Halmagy et al, 2017).

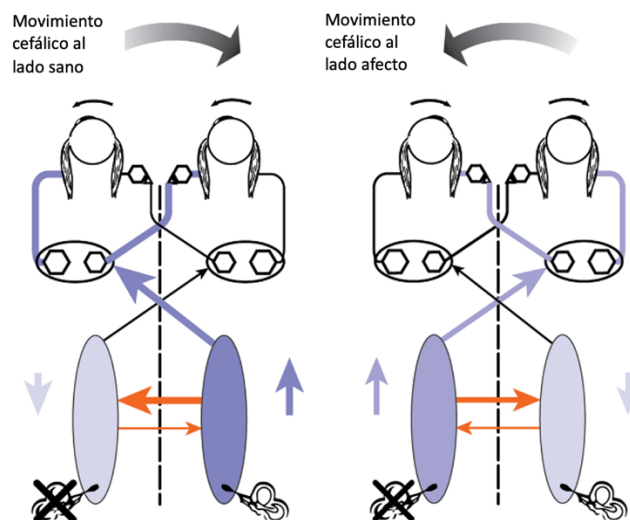


Figura 25: figura representación de la MOC. Adaptada de: Halmagy et al, 2020.

- **Nistagmo inducido por vibración mastoidea (VIN):** El VIN puede ser provocado por estimulaciones craneales (vibraciones conducidas por los huesos) o estimulaciones musculares cervicales (Dumas et al, 2017). Sin embargo, las vibraciones óseas que utilizan el reflejo vestibulo-ocular (VOR) son más eficientes que las estimulaciones cervicales cuando se aplican en la parte inferior del cuello mediante el reflejo ocular

cervical (COR), por lo que, para mayor claridad, la etiqueta (o designación) de nistagmo inducido por vibración del cráneo (SVIN, por sus siglas en inglés *Skull Vibration Induced Nystagmus*) se prefiere actualmente a VIN para nombrar la prueba cuando se realizan vibraciones craneales (Sinno et al, 2022). Esta prueba ha ganado mucha importancia debido a su simplicidad y eficiencia (Sinno et al, 2022). Se ha descrito como un “test de Weber vestibular” (Dumas et al, 2019) y su fiabilidad y reproductibilidad ha sido demostrada (Park et al, 2010) así como su fuerte correlación en la exploración del CSH con la prueba calórica (Dumas et al, 2020).

- Hechos históricos

En 1973, Lücke describió de manera incidental la generación de un nistagmo cuando se producía estimulación del macizo craneofacial a 100Hz en pacientes con lesión vestibular unilateral (UVL) (Lücke, 1973). Lackner y Graybiel (1974) informaron de que las vibraciones (60 a 120 Hz) aplicadas en diferentes puntos del cráneo por un vibrador sostenido por el examinador o el sujeto examinado generaban ilusiones de movimiento visual o postural y, a veces, nistagmo en sujetos normales. Señalaron que las frecuencias a 40 Hz o 280 Hz no eran eficientes. Estos autores ya plantearon la hipótesis de estimulación por vibraciones de los CSC laterales y verticales. Kobayashi et al., (1988) observaron con gafas de Frenzel en sujetos sanos utilizados como controles, frente a dos pacientes con UVL, un nistagmo inducido por una vibración de 125 Hz aplicada en el cuello. En estos dos pacientes con UVL total (TUVL) (laberintectomía vestibular), las respuestas fueron significativamente más altas que en los controles. Observaron que la estimulación por vibración del cuello puede modificar la velocidad de fase lenta de la respuesta de la prueba calórica en UVL, recalcando el papel de los aferentes cervicales en la compensación vestibular. Young et al., (1977) demostraron que una estimulación vibratoria de 125 Hz a 350 Hz aplicada al cráneo de monos anestesiados modificó los potenciales de acción de las células en el oído interno (aunque probaron un amplio rango de frecuencia entre 50 y 4000 Hz) y sugirieron que lo más probable es que se debiese a la acción directa y la movilización de los fluidos del oído interno y a la onda de endolinfa, más que a la movilización de la cresta de la ampolla. Fueron los primeros en observar que, en el mono ardilla, las vibraciones aplicadas en la región frontal provocaban respuestas (cambios en las descargas y

obtención de curvas de sintonía) en fibras aisladas que salían de los CSC y estructuras de otolitos previamente identificadas electrofisiológicamente después de la estimulación en varios planos del espacio (los animales se mantuvieron sobre placas giratorias o basculantes). Destacaron que las neuronas con descargas irregulares eran más sensibles que aquellas con descargas regulares. También observaron que la frecuencia electiva de excitación para las fibras que se originaban en el CS lateral era de 250 Hz y para las fibras que se originaban en el sáculo o el utrículo era de alrededor de 500 Hz.

Posteriormente, Michel en 1995 reportó una serie de 57 pacientes con afectación vestibular periférica en quienes se realizó estimulación con el vibrador ABC (Alemania, estimulador a 50 Hz) e indicó su interés en casos de enfermedad de Ménière (EM) confirmada o neuritis vestibular (NV). Yagi y Ohyama, en 1996, demostraron que las estimulaciones vibratorias de la región cervical en pacientes con UVL inducían un VIN que latía hacia el lado sano. Además, mostraron que el componente horizontal estaba asociado con un componente vertical hacia arriba o hacia abajo después de la estimulación cervical (revelando un nistagmo de descompensación vestibular en sujetos que previamente estaban perfectamente compensados).

Seguidamente, Dumas et al., en 1997 describieron nistagmo provocado por vibraciones de estimulación de músculos y huesos cervicales (mastoides) en casos de UVL e informaron el hallazgo a 100 Hz de un VIN de tipo lesional que bate hacia el lado sano, inducido en una serie de pacientes operados por schwannomas vestibulares (VS) por vía translaberíntica o neurectomías vestibulares para EM incapacitante (es decir, pérdida vestibular total: TUVL). Strupp et al., en 1998 describen los cambios de la posición horizontal del ojo medidos con registros de VNG observando un importante desplazamiento ipsilateral del ojo cuando se estimulan los músculos ipsilaterales a la lesión. Dumas y Michel (1999) estudiaron el valor semiológico de la prueba de vibración ósea craneal mediante el análisis 3D del nistagmo. Este trabajo indicó la especificidad y la sensibilidad de la prueba en poblaciones de lesiones totales (n = 20 casos) y parciales (n = 70 casos), su tolerancia y la presencia de 3 componentes (horizontal, vertical y torsional) del VIN. Además, exploraron 100 sujetos normales y se obtuvo una especificidad del 94%. En el mismo año, Hamann y Shuster, realizan una primera serie

clínica de VIN provocada por el vibrador ABC (descrito como una estimulación óptima a 60 Hz) se informó en 60 pacientes con enfermedades periféricas (MD, VN, VS preoperatoria, VPPB y otosclerosis) y en 47 lesiones centrales. También exploraron 65 sujetos normales. Se sugirió que la frecuencia óptima fuera de 60 Hz con el vibrador ABC. También destacaron que el VIN en EM podría latir hacia el lado afectado, pero en raras ocasiones y solo en las primeras etapas irritativas.

Ya en el siglo XXI, se especificaron los criterios de positividad de la prueba. Dumas et al. (2000) sugieren que era preferible una frecuencia de 100 Hz y una amplitud mínima de 0,2mm para una prueba eficaz. La estimulación vibratoria de amplitud <0,1 mm y frecuencia <20 Hz se informó como poco eficiente o ineficaz. Se evocó una vibración craneal que indujo una estimulación vestibular bilateral actuando como una prueba de Weber vestibular y se describió la frecuencia, amplitud y optimización topográfica del estímulo para obtener un VIN. Se señaló la ausencia de modificación del VIN en un TUVL compensado de larga data.

Ohki en 2003 estudió el VIN obtenido después de estimulaciones mastoideas y frontales en pacientes con UVL y lo comparó con los resultados del potencial miogénico evocado vestibular cervical (cVEMP). Este autor demostró que la existencia de un VIN con componente horizontal dominante, especialmente durante la estimulación mastoidea batiendo hacia el lado sano, se correlacionó con la debilidad calórica unilateral (cuando la hipofunción era mayor al 50%; un VIN estaba presente en el 90% de los casos). No encontró correlación con cVEMP.

En 2003, Pérez Fernández publicó un artículo utilizando un mini masajeador muscular y concluyó que el valor de la velocidad de fase lenta (SPV) del nistagmo inducido por vibración podría utilizarse para identificar una proporción considerable de pacientes con un trastorno vestibular. En caso de nistagmo espontáneo, la vibración del cráneo aumentó el SPV del nistagmo entre 1,5 y el doble de la velocidad inicial.

Karlberg et al. (2003) utilizaron bobinas esclerales para analizar el VIN en 3D a 92 Hz en pacientes con UVL (neurotomías, neuritis). Inferieron que este nistagmo era secundario a una lesión otolítica o a una implicación del CSC superior. White et al., en 2007 describieron en ocho pacientes con SSCD un nistagmo torsional y de golpes hacia abajo

inducido por vibración craneal que sugiere una estimulación directa del CSS dehiscente. En 2008, Boniver planteó la hipótesis de que VIN era el resultado de entradas propioceptivas alteradas en los músculos del cuello o de la estimulación directa de los receptores vestibulares en el laberinto intacto después de la desaferenciación vestibular unilateral. Dumas et al., (2004) publicó un informe sobre el valor de esta prueba en la práctica clínica y recordó sus bases fundamentales. Esos resultados clínicos fueron luego presentados en la Sociedad Bárány en París en 2004 y publicados en el número especial dedicado a esta sociedad por la revista de investigación vestibular en 2004. Dumas et al., publicaron en 2005 una serie de casos de lesiones vestibulares parciales, señalando el interés y la influencia de la frecuencia del estímulo en el VIN y reportando por primera vez en un artículo un VIN en SSCD con un componente vertical pero también horizontal. En 2004, Ulmer et al., proporcionó información adicional sobre los mecanismos involucrados por VIN en caso de UVL. Primero, que las vibraciones del cráneo estimularon selectivamente las células ciliadas de tipo I. En segundo lugar, que la dirección del latido del nistagmo fue hacia el lado/oído intacto. Finalmente sugirieron que el vibrador excitaba ambos lados simultáneamente, lo que sugería el papel principal del lado intacto para proporcionar el nistagmo, lo que revela una asimetría vestibular.

Magnusson et al. (2006) demostraron que durante la vibración bilateral de los músculos del cuello en sujetos normales para registros posturográficos, los aferentes musculares cervicales desempeñaron un papel dominante sobre los aferentes vestibulares, pero no analizaron concomitantemente el VIN.

En los pacientes con EM nos ubica la exploración en el contexto de la evolución inmediata de la enfermedad (Hong et al, 2007).

Los grupos italianos Nuti y Mandala en 2005 estudiaron la sensibilidad y especificidad de la prueba en pacientes con NV utilizando un dispositivo portátil (Adele International Bologna Italia) alimentado por batería a 100 Hz. Llegaron a la conclusión de que la prueba tenía una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 100 %, y que la sensibilidad de la prueba aumentaba con el aumento de la gravedad de la lesión vestibular y estaba bien correlacionada con la paresia calórica.

Durante los años 2008 y 2009, Manzari publicó artículos en los que evaluó diferentes grupos de pacientes y concluyó que el VIN era útil en el diagnóstico de SSCD, y en pacientes con otosclerosis (estimulación larga de 40 segundos) con hipoacusia conductiva. En los casos de SSCD, considerando que el nistagmo era principalmente rotatorio o vertical, planteó la hipótesis de que estaba relacionado con la estimulación del CSC superior afectado y en la otosclerosis, planteó la hipótesis de que el nistagmo horizontal estaba relacionado con el flujo ampulífugo/ampulípeto en los CSC laterales.

Modugno et al., (2011) observaron un VIN positivo en el 44% de los casos de los 86 schwannomas y un VIN que latía ipsilateralmente en el 27% de los casos.

Curthoys et al. (2017) demostraron que vibraciones de muy alta frecuencia (500 Hz) inducían el desplazamiento de fluidos, que probablemente eran los responsables de la desviación de los cilios de los receptores estriolares tipo I de la mácula. Esta aferencia provocó movimientos oculares inducidos por estímulos en animales y humanos (nistagmo). Curthoys planteó la hipótesis de que las vibraciones, similares a los sonidos, provocaban ondas de presión del líquido en el oído interno que movilizaban los cilios y el haz de cabello en el vértice de las células ciliadas de los receptores vestibulares e inducían la activación de los receptores de tipo I (en la estriola) y el bloqueo de fase de los potenciales de acción en aferentes vestibulares que descargan irregularmente, que hacen sinapsis con los receptores de tipo I (Curthoys et al, 2006 y 2014). Estudiaron la descarga espontánea de neuronas vestibulares primarias simples. En casos de aceleración angular, lo categorizaron como neuronas de CSC, y si respondía a balanceos sostenidos o inclinaciones de cabeceo, entonces se categorizó como neuronas otolíticas. Su experiencia mostró que cuando se hizo vibrar el cráneo (tono puro continuo a 200-1500 Hz y ráfaga de tono a 500 Hz), respondieron el 4,7 % de las neuronas del canal, el 14,1 % de las aferentes otolíticas regulares y el 82,8 % de las aferentes otolíticas irregulares. La mayoría de los otolitos aferentes estaban en la división superior del nervio vestibular y probablemente eran de origen utricular. Como recordatorio, hay dos tipos de células en los receptores vestibulares: las células de tipo II son células columnares filogenéticamente más antiguas presentes en amniotas (mamíferos, reptiles y aves) y no amniotas, mientras que las células de tipo I tienen forma de ampolla y se encuentran solo en amniotas (Curthoys et al, 2006). Los tipos I tienen un mayor número

de canales de potasio activados por calcio, lo que contribuye a su mayor sensibilidad a la estimulación de alta frecuencia. Además, las células ciliadas de tipo I proporcionan información a las fibras aferentes del nervio vestibular-irregular, mientras que las células ciliadas de tipo II están conectadas a las fibras aferentes regulares (Curthoys et al, 2006).

- Actualidad

Se confirma que el VIN es un indicador útil de la asimetría de la función vestibular, pero que es menos sensible para mostrar una asimetría en la función del órgano otolítico (Zhang et al, 2021). Recientemente en 2021, Lin et al. mostraron que la vibración mastoidea al evaluar la postura, puede usarse para cuantificar el efecto del deterioro por envejecimiento a través del registro posturográfico. Dumas et al. en 2011 mostraron que en la lesión vestibular periférica parcial unilateral la prueba calórica y VIN se correlacionaron positivamente en el 78% de los casos. Estos mismos autores, en 2013, demostraron que en las lesiones vestibulares unilaterales (SUVL) graves crónicas y compensadas, el VIN latía hacia el lado sano sin ningún cambio cuando los sujetos tenían los ojos cerrados en la posturografía. Además, en 2014, estos autores demostraron que, en los casos de otosclerosis, cuando los pacientes eran estimulados con estimulaciones mastoideas cortas, el 39 % tenía un VIN positivo de baja amplitud, que latía principalmente hacia el lado sano, rara vez cuando se estimulaba el vértice. Estos autores propusieron el valor clínico de VIN como una prueba de Weber vestibular (Dumas, 2014). Los componentes horizontales y torsionales de VIN baten hacia el lado de la lesión en el 95% de los casos de SSCD unilateral se resumió en 2019 (Dumas et al, 2019). El componente vertical fue más a menudo hacia arriba (60%). El análisis de frecuencia óptima realizado con el *Bruel-Kjaer 4810 Mini Shaker* mostró que se las respuestas más altas se obtuvieron alrededor de los 500 Hz. Las respuestas se observaron con mayor frecuencia en el vértex que en pacientes con SUVL o TUVL (donde se obtuvieron principalmente en el proceso mastoideo) a 100 Hz (Dumas, 2019). Sino et al. destacaron la importancia de la prueba como herramienta de cribado en niños con pérdida auditiva (amplificada con audífono o implante coclear) (Sinno et al, 2020). Vargas Gamarra en 2018 encontró que en casos de déficit vestibular agudo y neuritis vestibular la respuesta puede disminuir con el tiempo debido a la compensación central,

pero rara vez desaparece (posiblemente debido a la resolución de las asimetrías vestibulares relacionadas con la compensación). Zamora et al., (2018) describió los parámetros de VIN en sujetos normales y propuso un valor de SPV del VIN discriminante de 2,2°/s.

Matos et al., (2020) estudiaron en una población de lesiones vestibulares agudas el componente horizontal y vertical de VIN y compararon el resultado con los obtenidos con VHIT. Observaron una relación global entre todos los resultados de CSC verticales en el componente vertical VHIT y VIN. Martín-Sanz et al. en 2021, describieron una sensibilidad y especificidad del 81,8% y 73,9%, respectivamente.

Además, Batuecas-Caletrío et al., (2020) describieron una estrecha relación entre la SPV del VIN a 100 Hz y la diferencia de ganancias de VHIT entre el oído sano y el enfermo. Długaiczek, en 2020, publicó un artículo que enfatiza el hecho de que la BCV (bone conducted vibration, vibración por conducción ósea) de 500 Hz es un estímulo otolítico en gran parte selectivo, mientras que la BCV de 100 Hz, utilizada en VIN, puede activar tanto los aferentes del otolito como del CSC. También notaron que el BCV de 100 Hz activó aferentes CSC irregulares en animales sanos con laberintos normalmente encerrados, y se disparan ciclo por ciclo, de modo que la vibración de 100 Hz causa una tasa de disparo de 100 picos/s, probablemente similar a la causada por una modesta aceleración angular. Esta activación ciclo a ciclo de las neuronas aferentes de un solo canal a la estimulación de 100 Hz explica el inicio y la parada abruptos de VIN y la falta de adaptación durante el estímulo, y la falta de efectos secundarios después del final del estímulo.

El VIN se definió como una prueba para revelar y medir una asimetría vestibular (Sinno et al, 2020).

- Aplicaciones clínicas

La interpretación clínica de estos hallazgos puede resumirse del siguiente modo: un VIN a 100 Hz con la misma dirección cuando se estimulan ambos mastoides indica una asimetría en la función de los CSC entre los dos laberintos. La fase rápida indica el laberinto con la función más baja (Curthoys, 2021). Los registros tridimensionales (Dumas et al, 2013) mostraron que cuando se inducía la vibración

mastoidea en pacientes con un déficit vestibular unilateral, el VIN mostraba un componente horizontal y torsional hacia el lado del oído sano, sin embargo, el mismo procedimiento en sujetos sanos no provoca un nistagmo tan consistente con una SPV superior a 2,5°/s (Dumas et al, 2007). La deflexión de los estereocilios se produce por un desplazamiento directo de la endolinfa, y no por mecanismos de los canales de la cúpula, por lo que no se produce habituación durante el estímulo (Goldberg et al, 1971) y el nistagmo cesa en cuanto se termina la vibración. Las grabaciones de vídeo muestran que el nistagmo se compone de desviaciones de la SPV alejándose del oído sano, intercaladas con fases rápidas de retorno dirigidas en dirección opuesta alejándose del oído afectado (Curthoys, 2002). Las fases rápidas son fácilmente detectables por el clínico a pie de cama mediante el uso de gafas de Frenzel; sin embargo, la cuantificación de la SPV requiere grabaciones tridimensionales.

En sujetos normales, en pérdidas totales bilaterales y parcialmente simétricas, el VIN no se observa, ya que la función de ambos laberintos es simétrica, y el VIN estimula a la vez ambos todos los canales semicirculares y otolitos simultánea y bilateralmente por lo que se cancelan los movimientos oculares producidos por la estimulación simultánea (Dlugaiczky et al, 2020. Cohen et al, 1964. Suzuki et al, 1969).

En un estudio realizado en pacientes con pérdida vestibular total unilateral, se observó VIN en el 98% y en todos ellos el nistagmo batía hacia el lado sano. En una pérdida parcial unilateral, se observó en el 75%, condición que puede observarse en la neuritis vestibular, la EM, el schwannoma vestibular pre intervención, o tras aplicación de GIT. El nistagmo en estos casos bate al lado sano en el 91% de los casos, y se observa más frecuentemente cuando la prueba calórica muestra una hipofunción mayor al 50%. En pacientes con EM la dirección del nistagmo a 100 Hz puede ser diferente al nistagmo desencadenado por agitación cefálica y asociarse a una prueba calórica con resultado normal. También puede batir hacia el lado enfermo (15.5%). En schwannomas vestibulares se ha descrito en hasta el 78% de los casos, y solo en el 6% la dirección es hacia el lado lesionado. En la neuritis vestibular se ha observado hacia el lado sano y hasta en un 60-100% de los pacientes. En la otoesclerosis se ha observado un VIN de baja intensidad y hacia el lado lesionado (Dumas, Lion et al, 2007). En el VPPB, se ha

observado positividad solamente en casos de síndrome de Lindsay-Hemenway (Dumas, De Waele et al, 2007).

- Consenso actual sobre el VIN: (Sinno et al, 2021).
- Estimulación topográfica: el consenso internacional acordó realizarlo en los procesos mastoideos (Dumas, 2019) ya que en esta localización se estimulan predominantemente receptores laberínticos bilateralmente, con tan sólo una pequeña estimulación de los propioceptores del músculo cervical. La comparación del VIN SPV medido en la ubicación frontal, vértex, bregma, occipital y ubicaciones suboccipitales, todas en la línea media, a 100 y 60 Hz en 15 pacientes UVL no mostraron diferencias significativas. La estimulación en el vértex se elige en casos de terceras ventanas, como la dehiscencia del canal semicircular superior ya que la presión de transmisión desde el líquido cerebroespinal está aumentada (Dumas et al, 2016).
- Frecuencia: se utiliza la frecuencia de 100 Hz. El estudio sistemático de optimización de frecuencia, analizando VIN SPV en respuesta a 10 Hz hasta 800 Hz, realizado por Dumas et al. con el dispositivo Mini-shaker de B&K (Bruel & Kjaer Minishaker 4810 (Naerum, Denmark)) ha confirmado esta frecuencia óptima como aceptada empíricamente por muchos otros autores (figura 15).
- Contribución de la estructura del oído interno a la constitución del nistagmo (VIN): los CSC y particularmente el CSH es la estructura predominante afectada por la vibración de 100 Hz. Los CSC verticales son responsables del componente vertical y torsional. En cuanto a los otolitos, el utrículo puede contribuir en una pequeña proporción, y el sáculo es más controvertido.
- Criterios de positividad de la prueba: el nistagmo es reproducible, evocado durante el estímulo/respuesta sostenida; desaparece al retirar la estimulación; su velocidad de fase lenta (SPV) $>2-2.5$ grados/s, latiendo hacia el mismo lado/sin cambio de dirección.
- La sensibilidad de VIN en UVL total (n = 131), UVL parcial (n = 78) y lesión del tronco encefálico (n = 36) fue del 98, 75 y 30%, respectivamente. La especificidad fue del 94 % (n = 95 controles). El VIN es significativamente más sensible para detectar enfermedades periféricas que lesiones del tronco encefálico central (BSL, por sus

siglas en inglés) ($P = 0,04$). La presencia y dirección de VIN está fuertemente correlacionada con hipofunción calórica, y se observa un VIN en el 90% de UVL pacientes cuando la hipofunción del test calórico es superior al 50% (Dumas et al, 2017).

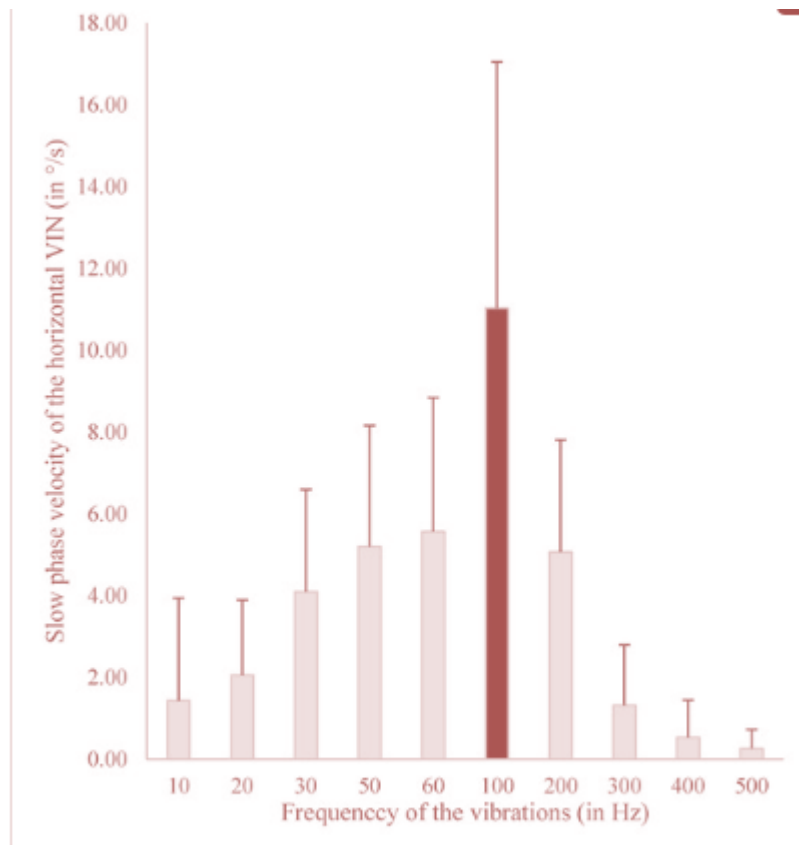


Figura 15: Frecuencia óptima de VIN en pacientes con UVLt (En: Dumas et al. en el congreso de la AAO-HNS de Nueva Orleans, USA, 2019 (Dumas 2019). Eje de ordenadas: velocidad de fase lenta del VIN en °/s. Eje de abscisas: frecuencia de la vibración en Hz.

VIN y EM

Hong et al. (2007) analizaron 52 pacientes con EM (entre crisis) y observaron un VIN en el 71% de los casos latiendo hacia el lado de la lesión, es decir, irritativo, en el 27% de los casos. La observación VIN se correlacionó con la gravedad de la hipofunción calórica. Dumas et al (2008). reportaron un VIN en el 71% de los EM (la mayoría de ellos observados en una pre-crisis o en un período cercano a un ataque reciente) con resultados de pruebas calóricas modificados en el 64%. Este mismo autor describió un VIN “irritativo” hacia el lado de la lesión en un 15,5% de los casos y una discordancia

frecuente con otras pruebas como prueba calórica o agitación cefálica (HST, head shocking test, agitación cefálica) en un 30% de los casos (Dumas et al, 2011)). Lee et al., (2015) observaron un VIN con mayor frecuencia en la fase irritativa (63% de los casos) y más raramente en períodos de reposo (28% de los casos). Las direcciones VIN y HSN son discordantes en el 38% de los MD durante la fase irritativa. En resumen, el VIN se observa en el 28-71% de los casos de pacientes con EM (generalmente relacionada con la proximidad de un período agudo) y a menudo es de tipo irritativo (Dumas and Curthoys et al, 2017).

Tras la aplicación de GIT se ha observado la aparición de VIN en el 100% de pacientes cuya dirección es al lado sano, correlacionándose con el nistagmo obtenido en otros test vestibulares (June et al, 2016).

1.2.6.3.3 Imagen y laboratorio

- En los pacientes con EM debemos incluir una analítica de sangre rutinaria (hemograma, velocidad de sedimentación, colesterol, triglicéridos, glucemia, estudio de complemento) para descartar alteraciones importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, a la que se deberían añadir pruebas de función tiroidea y estudio de serología luética (FTA-ABS test). No está justificada la realización de curvas de glucemia de forma sistemática en pacientes con EM y cifras de glucemia basal normales para detectar diabetes iniciales.

Los estudios de autoinmunidad que hoy son accesibles desde la consulta clínica habitual no han demostrado de momento clara asociación con la EM y no modifican la indicación de los diferentes tratamientos lo suficiente como para incluirlos en la analítica de rutina, quedando para los estudios de investigación o para los casos de alta sospecha de enfermedad autoinmune (EM bilateral y progresiva, con buena respuesta a corticoides). La práctica de rutina de análisis de hormona antidiurética y las serologías virales no están justificadas (Fraile Rodrigo y Pérez Delgado, 2009).

- Resonancia magnética nuclear (RMN): inicialmente su uso se limitaba a descartar patología a nivel del ángulo pontocerebeloso, pero actualmente se utiliza como prueba confirmatoria de HE gracias a la RMN de 3 teslas (3T) (Martín Sanz et al, 2009), que emplea secuencias en tres dimensiones que aprovechan el hecho de que

el gadolinio no llega al espacio endolinfático y sí al perilinfático, así se visualiza la rampa media sin señal, mientras que las vestibular y timpánica, se visualiza con señal por la presencia de gadolinio (Tuñón Gómez et al, 2017) (figura 26).

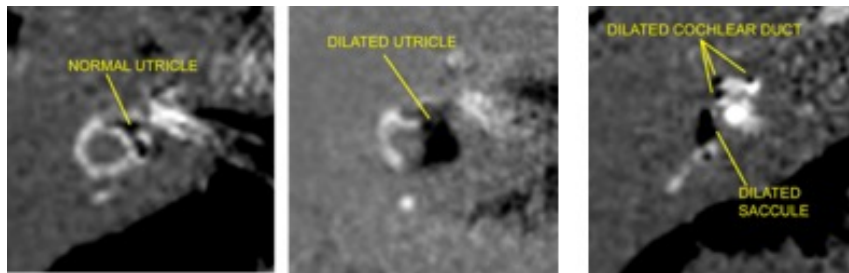


Figura 26: RM de 3 teslas. Normal utricule: utrículo normal. Dilated utricule: utrículo dilatado. Dilated cochlear duct: canal coclear dilatado. Dilated saccule: sáculo dilatado.

1.2.6.4 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Ménière (EM) es muy amplio, sobre todo cuando los pacientes consultan en las primeras fases de la enfermedad, en las que es frecuente que presenten síntomas en los que predomina exclusivamente el componente auditivo (hipoacusia o acúfenos) o vestibular (vértigo, desequilibrio, mareo). Según la AAO-HNS, los cuadros clínicos que, en algún momento de su evolución, pueden cursar con un síndrome de Ménière y, por tanto, constituyen las entidades clínicas más importantes con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial en los pacientes que presentan síntomas sugestivos de EM son los siguientes (Morales Angulo et al, 2009):

Causas centrales

- Malformación de Chiari tipo I
- Esclerosis múltiple
- Vértigo migrañoso
- Neurinoma del acústico
- Síndrome de Susac
- Patología cerebrovascular

Causas periféricas

- Otosifilis
- Mutaciones del gen Coch
- Síndrome de dilatación del acueducto vestibular
- Síndrome de Pendred
- Fístula perilinfática
- Hipoacusia súbita idiopática
- Enfermedad autoinmune de oído interno

- Otosclerosis
- Lesiones obstructivas del conducto y del saco endolinfáticos

Miscelánea

- Síndrome de Cogan
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Síndrome antifosfolípido de oído interno
- Enfermedad de Fabry
- Leucemia Enfermedad de Von-Hippel-Lindau

1.2.7 TRATAMIENTO

El tratamiento de la EM se dirige a paliar el síntoma más incapacitante que suele ser el vértigo, y no se dispone de tratamiento curativo. Existe una gran variabilidad en la respuesta individual a las distintas terapias y una gran dificultad en la evaluación de los tratamientos, dada la naturaleza fluctuante de la enfermedad, el efecto placebo, y otras variables, que hace que, en la actualidad, todavía no dispongamos de un tratamiento eficaz basado en la evidencia.

Las metas del tratamiento deben ir dirigidas a los siguientes objetivos:

- Reducir el número y la gravedad de las crisis de vértigo.
- Eliminar o mejorar los incrementos de hipoacusia y la intensidad del acúfeno que a menudo se asocian a estas crisis.
- Eliminar o minimizar la sensación de inestabilidad.
- Prevenir la progresión de la enfermedad, tanto en la función auditiva, como en la vestibular.
- Reducir la reacción psicoemocional (depresión, ansiedad) que a menudo acompaña a los pacientes con grados más avanzados de la enfermedad (Tapia Toca et al, 2009).

1.2.7.1 Tratamiento médico y farmacológico

Se estima que entre un 60 y 87% de pacientes consiguen controlar la enfermedad con tratamiento farmacológico (Claes y Van de Heyning, 2000). El tratamiento depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente.

1.2.7.1.1 Fase aguda

El objetivo es sedar el SNC y el OI. Reduce el vértigo y el cortejo vegetativo asociado por lo que se utilizan sedantes vestibulares y antieméticos. Es un tratamiento de corta duración, de hasta 48h tras la crisis (Fraile, 2017). Entre estos fármacos destacan las

benzodiazepinas, los antihistamínicos bloqueantes de los receptores H1, los anticolinérgicos y los antidopaminérgicos. Excepto las benzodiazepinas, el resto de los sedantes vestibulares son antieméticos. Superada la crisis aguda, se debe animar al paciente a la movilización de forma paulatina y a que regrese a su actividad cotidiana lo antes posible (tabla 5).

Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Benzodiazepinas	5 mg/8 a 12h vo.; iv.	Sedación Falta de concentración Depresión respiratoria	Enfermedad pulmonar obstructiva
Dimenhidrinato	50 a 100 mg/8 a 12h vo., im., iv.	Somnolencia	-
Tietilperazina	6.5 mg/8 a 12h vo., vr.	Sequedad de boca Visión borrosa Reacción extrapiramidal	Hipotensión Estado comatoso Parkinson
Sulpiride	50 a 100 mg/12 a 24h vo., iv.	Sequedad de boca Visión borrosa Reacción extrapiramidal	Parkinson
Metoclopramida	10 a 20 mg/12h vo., im., vr.	Hipotensión Somnolencia Reacción extrapiramidal Trastornos endocrinos	-
Vía oral (vo.); vía rectal (vr.); vía intramuscular (im.); vía intravenosa (iv.)			

Tabla 5: Tratamiento médico en fase aguda de la EM (Tapia Toca et al, 2009)

Las benzodiazepinas actúan sobre el sistema gabaérgico cerebeloso inhibiendo la respuesta vestibular. Son muy útiles por su efecto sedante, acción ansiolítica y ausencia de extrapiramidalismo.

El dimenhidrato es un antihistamínico anti-H1 que se utiliza en cualquier vértigo agudo por su efecto antiemético. Tiene una acción anticolinérgica por su acción supresora laberíntica.

Entre los antidopaminérgicos tenemos la tietilperacina que es una fenotiazina que bloquea los receptores de dopamina. La proclorperazina es otra fenotiazina utilizada en los trastornos psicóticos, la ansiedad y el control de la emesis. La sulpiride es un neuroléptico, eficaz en el vértigo de Ménière incapacitante.

Entre los anticolinérgicos tenemos la escopolamina, alcaloide natural de la belladona, también disminuye la cinetosis.

1.2.7.1.2 Fase intercrisis

Dado el carácter imprevisible de esta enfermedad, es fundamental dedicar tiempo a explicar al paciente los síntomas que puede presentar y la evolución previsible. (Tapia Toca et al, 2009). Debemos insistir en modificar determinados hábitos de vida (evitar café, estrés, tabaco) y en una dieta equilibrada, evitando sal y una hidratación adecuada (Luxford et al, 2013).

- Agua: Recientes publicaciones avalan el papel de la vasopresina (VP) en el desarrollo del HE. La posibilidad de reducir los niveles de VP plasmático incrementando la ingesta de agua podría mejorar el tratamiento de la EM (Tapia Toca 2009). Basándose en este mecanismo, se diseñó un ensayo comparativo entre un grupo de pacientes que durante dos años ingirieron un aporte de agua de 35 ml/kg por día, además de dieta convencional y diurético, frente al grupo control que siguió el mismo tratamiento farmacológico pero no el aporte extra de agua. Los resultados mostraron una mejoría significativa en el grupo con mayor ingesta de agua con relación al control del vértigo y a los valores audiométricos (Nagunama et al, 2006).
- Dieta: La restricción en la ingesta de sal, el control de las sustancias excitantes (como la cafeína) o los hábitos tóxicos, el tabaco y el alcohol son una parte importante en el manejo de la EM y se lleva recomendando desde hace años. El aporte de complejos vitamínicos B y de antioxidantes puede tener un efecto neuroprotector sobre la enfermedad. La incorporación de diuréticos naturales (comprimidos, infusiones) puede ejercer una acción diurética en la fase intercrisis, con menores efectos secundarios (Tapia Toca 2009).

El abanico de fármacos disponible es el siguiente:

- Diuréticos: su acción se basa en mejorar la alteración del equilibrio hidroelectrolítico en la endolinfa, como consecuencia se reducirá su volumen y presión. Los más utilizados son las tiazidas (inhiben la reabsorción de sodio y cloro) y sobre todo la hidrotiazida. Otros diuréticos son los ahorradores de potasio, los diuréticos de asa y los inhibidores de la anhidrasa carbónica. En España y Europa su uso de segunda o

tercera línea y se administran solos o asociados a la betahistina. La revisión de la biblioteca Cochrane informa de una mejoría sistemática en la frecuencia de las crisis de vértigo tras la administración de diuréticos con menos evidencia de mejoría en los resultados auditivos (Crowson et al, 2016).

- Los vasodilatadores:
 - La betahistina es un análogo de la histamina con acción agonista sobre los receptores H1 y H2 y antagonista de los H3. Aumenta el flujo sanguíneo coclear. La dosis usada es entre 24 y 48mg al día. En muchos pacientes se utiliza de forma continuada durante varios años. Tiene muy pocos efectos secundarios, puede producir en algunos pacientes molestias gástricas. En la revisión de la Cochrane, no demostró ningún beneficio en la mejoría de la hipoacusia ni del acúfeno (Tighilet 1995).
 - La trimetazidina a dosis de 20mg tres veces al día puede ser útil para el control del vértigo, se considera un anti-isquémico celular. Fue restringido en 2012 por la agencia europea del medicamento.
 - Los bloqueadores de los canales de calcio (nimodipino, cinaricina, flunaricina y nicardipino), mejoran la circulación cerebral y actúan en la sinapsis del sistema eferente. Pueden ser útiles en cuadros asociados a migraña y cuando se ha demostrado alguna causa vascular.
- Corticoterapia: El mecanismo de acción del corticoide se ha relacionado con la fisiopatología del HE por su acción inmunosupresora. Tienen acción a través de la inhibición del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos y el bloqueo de la síntesis de en la zona inflamada. Producen vasodilatación y el flujo microvascular por un efecto antioxidante. acción neuroprotectora y regulan el sistema Na-K-ATPasa necesario en el equilibrio de la endolinfa y perilinfa (García Berrocal 2004). Por otro lado, se ha demostrado que los esteroides pueden incrementar la tasa de disparo de los potenciales de acción de las neuronas del núcleo vestibular medial. Este núcleo recibe aferencia de los conductos semicirculares. La estimulación de los núcleos vestibulares puede controlar el vértigo (Yamanaka 1995). Respecto a la audición, Fuse et al. (2002) demostraron que dosis altas de

corticoides mejoraban la evolución a corto plazo y el pronóstico de la pérdida auditiva en pacientes con hipoacusias en frecuencias graves.

Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Vasodilatadores			
Betahistina	24 a 48 mg/día	Gástricos	Feocromocitoma
Trimetazidina	60 mg/día	-	-
Diuréticos	50 mg/24-48h	Hipotensión	Hipercalcemia
Tiazidas			Nefropatía
Antagonistas del calcio	30 mg/día	Cefalea	Con antiepilépticos
Nimodipino		Hipotensión	
Corticoterapia	Oral: 1 mg/kg/día Metilprednisolona durante una semana y dosis decreciente. A veces, en patología bilateral se mantiene un mes	Molestias gastrointestinales, hiperglucemia, avance de osteoporosis, hipertensión arterial, cataratas	Ulcus gástrico,/duodenal, neoplasias, tuberculosis, osteoporosis avanzada, diabetes o hipertensión arterial descompensada

Tabla 6: Farmacología de la fase intercrisis en la EM.

- Dispositivo de Meniett: es un sistema de presión positiva a través de un drenaje transtimpánico. Su efectividad en el tratamiento de la EM es dudosa. La presión positiva incrementa el fluido de la endolinfa y presiona sobre los puntos de reabsorción del saco y conducto endolinfático. Son tres ciclos de 5 minutos con pulsos de 1 minuto seguidos de pausas de 40 segundos, se realizan tres ciclos en tres sesiones durante tres días (Gracia Simón, 2019).

1.2.7.2 Tratamiento intratimpánico

Según los diferentes estudios, en torno a un 5-25% de los pacientes con EM requerirán tratamiento IT (Nevoux et al, 2018). Cualquier sustancia en el oído medio puede llegar al oído interno a través de tres vías naturales (figura 27): 1) membrana de la ventana redonda, 2) ligamento anular, y 3) vasos en el promontorio. La primera vía es la más importante, la ventana redonda es permeable a determinadas sustancias y su permeabilidad depende de: 1) el tiempo de contacto entre la sustancia y la membrana de la ventana redonda, que es un factor directamente relacionado con la concentración

de fármaco alcanzada en la perilinfa, 2) los mecanismos de eliminación del fármaco, entre lo cuáles el aclaramiento de la sustancia a través de la trompa de Eustaquio es el más importante, si bien, hay que considerar también, la eliminación por dilución con el líquido cefalorraquídeo (LCR) o a través de la sangre, 3) las condiciones estructurales de la propia membrana: grosor, obstrucción por bridas o fibrosis, ventilación, 4) la edad: a mayor edad aumenta el grosor de la membrana de la ventana redonda, y 5) los factores dependientes de la sustancia o fármaco: concentración y dosis, tamaño de la molécula, polaridad y solubilidad, entre otros (Pérez Fernández y García Purriños 2009).

Por otro lado, las sustancias que penetran en la cóclea a través del oído medio, parecen permanecer confinadas mayormente en la espira basal de la cóclea. Este gradiente basal-apical, a lo largo de la cóclea, es clave para explicar cómo es posible la ablación vestibular, mientras se preserva la función auditiva.

Las principales ventajas del tratamiento intratimpánico son la posibilidad de tratar únicamente el oído enfermo, la obtención de una alta concentración del fármaco y la prevención de los efectos secundarios sistémicos del fármaco utilizado. La técnica utilizada es mínimamente invasiva y suele ser bien tolerada por los pacientes. Sin embargo, cuando se perfunde por completo el oído medio, no se sabe con exactitud cuánta medicación se aplica directamente sobre la ventana redonda, pues parte de la medicación se elimina a través de la trompa de Eustaquio hacia la nasofaringe (Pérez Fernández, 2009). El riesgo de efectos secundarios es muy bajo, sin embargo, existen complicaciones o efectos secundarios que deben ser conocidos: la inflamación de la mucosa del oído medio; la perforación residual de la membrana timpánica, que suele ser secundaria a la miringotomía y acontece en el 1% de los casos (Marín et al, 2002).

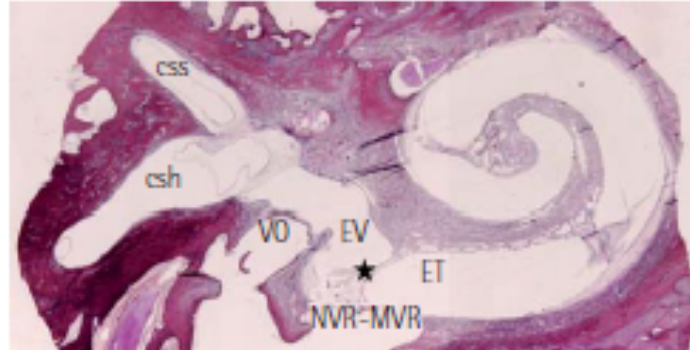


Figura 27: corte histológico medio-lateral a través de la región de la ventana redonda. VO: ventana oval; NVR-MVR, nicho y membrana de la ventana redonda; ET, escala timpánica; EV, escala vestibular; css/h, CSS y CSH; estrella, lámina espiral ósea que en la región del gancho separa la escala timpánica de la vestibular y por tanto, la ventana redonda del vestíbulo.

El procedimiento es común a todos los fármacos (Martin Sanz, 2004): Se realiza, bajo control microscópico, una anestesia adecuada de la membrana timpánica; esto se logra con un toque superficial con solución de fenol en el cuadrante postero-inferior o inyectando de manera subcutánea un anestésico tópico controlando su efecto. Es oportuno esperar 5 minutos para lograr el mejor efecto y, sobre todo, evitar que durante la miringotomía sangre, ya que complica la instilación; se debe aspirar cualquier resto de fenol o anestesia que pudiera quedar sobre la membrana en la zona de incisión. La miringotomía debe ser radial y amplia. A continuación, se realiza la instilación del medicamento. Para ello se utiliza una aguja del tipo Abbocath muy fina (número 20) y se hace muy lentamente. El paciente permanece en la posición durante 20 o 30 minutos.

Los fármacos utilizados son:

- Corticoides: interactúan con un receptor intracelular específico de manera directa y producen su efecto antiinflamatorio y metabólico. Los receptores tienen mayor concentración en la cóclea (de mayor a menor en ligamento espiral, órgano de Corti y la estría vascular) y menor concentración en el vestíbulo (de mayor a menor en cresta ampular, mácula del utrículo y mácula del sáculo) (Rarey y Curtis 1996). La

molécula más utilizada es la dexametasona fosfato (DEX), un profármaco inactivo que se activa al entrar en contacto con las fosfatasas. La molécula inactiva es más polar y soluble que la activa, por lo que la activa entra más fácilmente en el OI, sin embargo, tiene menor solubilidad y la concentración en perilinfa es mayor cuando se utiliza la forma inactiva. Se ha comprobado una mayor concentración de DEX en el vestíbulo que en la cóclea y en el ápex coclear casi no se encuentra concentración (Ozer et al, 2008). Estudios recientes ponen en duda el efecto de la DEX fosfato, aplicada IT, en concentración de 4 mg/ml, para el tratamiento de los desórdenes del oído interno, ya que la concentración de fármaco alcanzada en la cóclea es muy baja y por un periodo corto de tiempo (Salt y Plontke, 2018) La metilprednisolona (MP) es poco soluble por lo que se administra como metilprednisolona hemisuccinato. Tienen mayor concentración y durante más tiempo que otros corticoides tanto en endolinfa como perilinfa (Parnes et al, 1999). Mejora el nivel de audición más que la DEX y aunque ambos consiguen un buen control del vértigo, el beneficio es más sostenido con la MP. El principal inconveniente de la MP es que produce discomfort en el OM. Los resultados son muy variables debido a que la dosis y el tipo de esteroide varían a DEX es el esteroide más comúnmente utilizado pero las dosis varían, según los Centros, de 4 a 24 mg/ml. La MP es utilizada normalmente a dosis de 40 mg/ml (Hamid y Trune, 2008). También es muy variada la pauta de administración y el método de aplicación. Fisiológicamente tiene sentido que la perfusión realizada en una fase temprana de la enfermedad debe ser más beneficiosa, ya que el oído no ha sufrido aún un daño permanente. Sin embargo, estudios recientes, no encuentran relación entre la etapa de la enfermedad y los resultados con corticoide IT (Atrache y cols, 2016).

- Aminoglicósidos: La gentamicina intratimpánica (GIT) también es considerada un tratamiento efectivo para la EM no controlada y con crisis de vértigo persistentes a pesar del tratamiento (Pullens et al, 2011, Junet et al, 2016) El objetivo principal al utilizar GIT es controlar dichas crisis, debido al efecto vestibulotóxico del fármaco y que, comparada a otros aminoglicósidos, daña menos la función coclear (Anagnostou et al, 2017). El control en las crisis de vértigo se debe a la ablación parcial del órgano vestibular. El efecto tóxico se produce por la destrucción de las células ciliadas, produciendo una alteración de la integridad de la membrana

plasmática e impide la formación de inositol trifosfato IP₃, además de actuar intrínsecamente en la célula generando radicales libres (Forge 2000). El objetivo es detener la función del oído enfermo creando una hipofunción que el cerebro puede compensar. El mecanismo de acción de la GIT se basa en la afectación del receptor vestibular periférico, reduciendo la ganancia del reflejo vestíbulo ocular (VOR) para cada canal semicircular del oído afectado (Lyford et al, 2007). Está descrita la relación entre la diferencia entre ganancias del VOR de los CSC y la probabilidad de presentar crisis una vez aplicada la GIT, de tal forma que, si la ganancia del oído afectado se recupera y, por tanto, la diferencia entre ganancias de ambos oídos es menor, indica mayor probabilidad de volver a presentar crisis y la necesidad de volver a necesitar GIT (Lee et al, 2020). También sabemos que cuando se aplica la gentamicina IT, se deteriora la ganancia en el lado afecto (Lee et al, 2020). La disminución de la ganancia se produce entre las 3 y las 4 semanas tras la aplicación de GIT, lo que se explica por el tiempo requerido para que la gentamicina penetre desde el oído medio al interno, el aclaramiento retardado del fármaco y la progresión temporal del daño celular (Magnusson et al, 1991, Martín Sanz 2019). Existe mucha variabilidad en el método de dosificación y aplicación de la GM, de los protocolos más utilizados son; la instilación a demanda, en el que se administran dosis diarias o semanales, repitiendo el tratamiento sólo si no remiten los síntomas vestibulares; y el método fijo de instilación, dentro de los cuales el más sencillo sería utilizar tres inyecciones de gentamicina intratimpánica (27 mg/ml) en un solo día (Pérez Fernández 2009). La Cochrane Collaboration concluye que la GM es un tratamiento efectivo para el control del vértigo de la EM, pero con un riesgo potencial de pérdida auditiva, por lo que recomiendan su administración a dosis bajas, en intervalos distanciados de tiempo, o interrumpiendo el tratamiento cuando se advierten signos de cocleotoxicidad (Diamond, 2003).

A modo de resumen:

Tanto para los aminoglucósidos como para los corticoides existen una gran cantidad de protocolos de administración que dificultan la comparación de resultados entre los distintos autores. Tanto la gentamicina como la dexametasona consiguen un buen control de las crisis vertiginosas.

La gentamicina es el aminoglucósido utilizado actualmente con más garantías. Con el uso de gentamicina existe un riesgo de afectación coclear y de desequilibrio tras el tratamiento. La dexametasona es el corticoide más utilizado. La dexametasona administrada vía intratimpánica no pasa a la vía sistémica, con lo que se evitan sus efectos secundarios. La dexametasona no siempre consigue resultados sobre la función coclear (Pérez Fernández 2009) (figura 28).

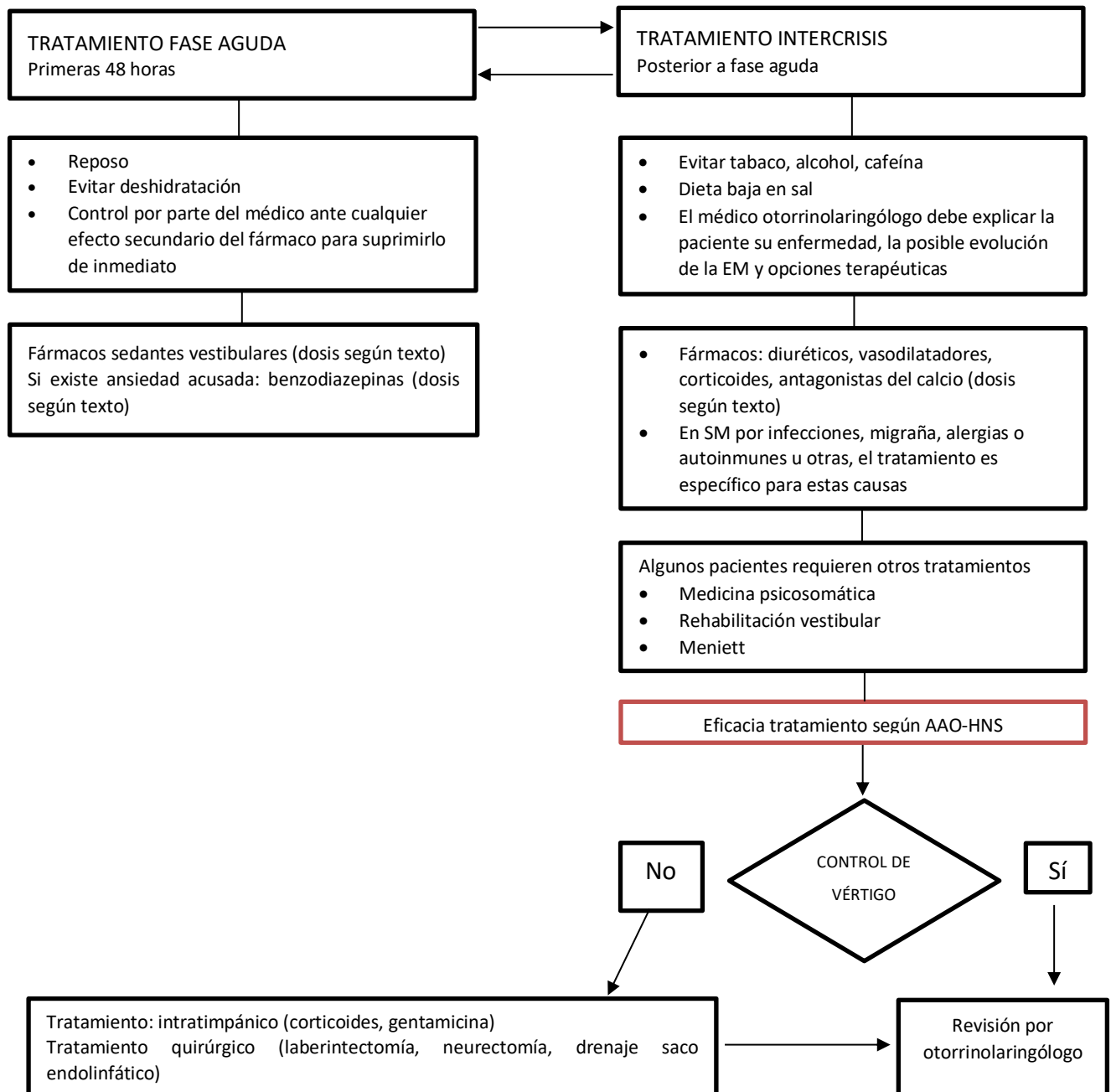


Figura 28: Algoritmo de enfoque terapéutico en la EM. Adaptado de Pérez Fernández et al, 2009.

1.2.7.3 Tratamiento quirúrgico

Va encaminado a la paliación del vértigo en casos en los que es incapacitante y si no han respondido otros tratamientos. Debemos esperar 6-12 meses de tratamiento médico antes de plantear el tratamiento quirúrgico. Una clasificación sencilla es la siguiente (Aristegui Ruiz 2009).

1. Cirugía no destructiva (conserva la función auditiva y vestibular del oído afecto).
 - a. Descompresión de SE
 - b. Shunt endolinfático (mastoideo/subaracnoideo)
 - c. Tratamientos intratimpánicos (corticoides)
2. Cirugía semidestructiva (elimina parcial o totalmente la función vestibular sin eliminar la función auditiva del oído afecto)
 - a. Tratamientos intratimpánicos (gentamicina)
 - b. Neurotomía/NV
3. Cirugía destructiva (elimina la función vestibular y auditiva del oído afecto)
 - a. Laberintectomía transcanal
 - b. Laberintectomía transmastoidea
 - c. NV translaberíntica

Como cirugía no destructiva algunos autores consideran además:

- Tubos de drenaje: disminuyen la presión en el OM (Gracia Simón 2021).
- Obliteración del CSP: abole el movimiento endolinfático en este canal (Gracia Simón 2021).
- Cirugía del saco endolinfático: se realiza una mastoidectomía amplia y se abre la duramadre de la fosa posterior por detrás del CSP. Una vez exponemos el saco, se puede practicar su descompresión o apertura del mismo, colocando un drenaje a la mastoides o la meninge. Las discrepancias en cuanto a los resultados y el bajo nivel de evidencia de los diferentes estudios, hacen que sea una técnica controvertida para los diferentes autores (Lim, 2015).
- Neurectomía vestibular: sección de la porción vestibular del VIII par. La sección del nervio provoca una desaferentización que, si se realiza de forma correcta, es completa y, por tanto, provoca una situación estable que facilita el trabajo de compensación vestibular a nivel central. La neurectomía vestibular puede realizarse

por distintas vías de abordaje, siendo igualmente efectiva por cualquiera de ellas. Ofrece tasas de resolución del vértigo próximas al 100%, situando este procedimiento quirúrgico en el escalón más alto en cuanto a resultados para aliviar el síntoma vértigo (Aristegui, 2009).

- Laberintectomía: la más utilizada para tratar la EM incapacitante. Transcanal: se fresa entre ambas ventanas exponiendo todo el vestíbulo. Se aspira el contenido del laberinto membranoso posterior de forma ciega. Anula la posibilidad futura de colocar un implante coclear (Paparella 2008). Transmastoidea: permite identificar los tres CSC, abrirlos, eliminar el membranoso de las tres ampollas y acceder al vestíbulo para eliminarlo también de las máculas saculoutriculares (Graham 1980). (Figura 29).

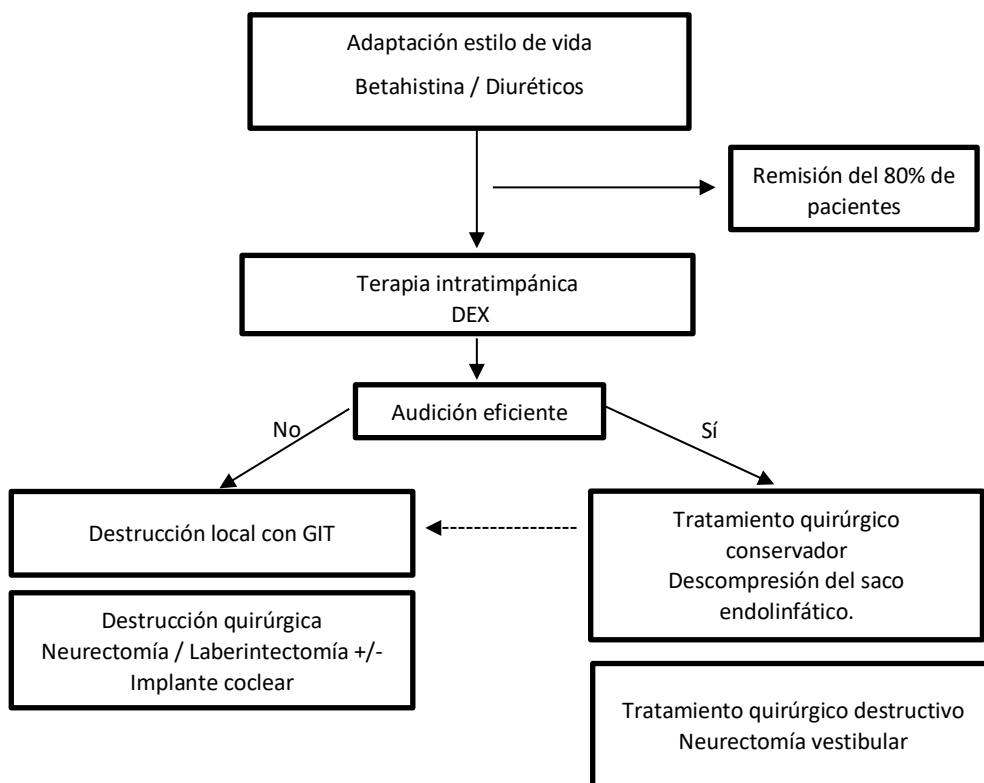


Figura 29: de tratamiento quirúrgico de la EM. Adaptado de Nevoux et al, 2018.

1.2.7.4 Perspectivas de futuro

- Terapia génica: Se ha convertido en una opción esperanzadora para el tratamiento de alteraciones del equilibrio y la audición, consistiría en la transferencia génica

guiada mediante virus al OI, siendo el adenovirus el vehículo más prometedor (Kanzaki, 2018).

- **Implante vestibular:** El objetivo es restaurar artificialmente la función vestibular de los pacientes con pérdida vestibular bilateral, proporcionando al sistema nervioso central información de movimiento mediante estimulación eléctrica del nervio angular de la cabeza sobre un eje de rotación y proporciona esta información al cerebro mediante la modulación de la tasa de impulsos eléctricos aplicados al nervio ampular del canal correspondiente. Hasta la fecha, todos los ensayos se han centrado en la implantación a nivel de los CSC. Esto se debe a que los estereocilios de las células ciliadas en las crestas ampulares de los CSC están alineados de manera que la rotación de la cabeza aumenta o disminuye la velocidad de disparo de todas las aferentes primarias que inervan el conducto, dependiendo de la dirección de rotación de la cabeza (Lewis, 2016).
- **Laberintectomía e implante coclear simultáneo:** La laberintectomía simultánea a la implantación coclear en pacientes afectados de EM unilateral ofrece una oportunidad para abordar el vértigo intratable y restaurar la percepción auditiva en unos pacientes con una hipoacusia neurosensorial profunda. Ha sido comprobada también, la disminución de la percepción del acúfeno, tanto en el oído en el cual se realiza la implantación coclear, como en el oído contralateral (Baguley et al, 2005).

2. JUSTIFICACIÓN

Como hemos visto, la EM incluye entre sus síntomas un vértigo periférico de severidad variable que puede llegar a ser invalidante y con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de los tratamientos ampliamente utilizados se incluyen medidas dietéticas, como una dieta baja en sal y estimulantes, la betahistina o los corticoides sistémicos o intratimpánicos. El uso de tratamiento intratimpánico se ha extendido en los últimos años como alternativa eficaz a los casos refractarios y nos permite tratar únicamente el oído enfermo evitando además los efectos secundarios sistémicos, con la ventaja de ser una técnica mínimamente invasiva y bien tolerada y pudiendo ser realizado en consulta.

La gentamicina intratimpánica (GIT) es considerada un tratamiento efectivo para la EM no controlada y con crisis de vértigo persistentes a pesar del tratamiento (Pullens et al, 2011). El objetivo principal al utilizar GIT es controlar dichas crisis, debido al efecto vestibulotóxico del fármaco y que, comparada con otros aminoglicósidos, daña menos la función coclear (Anagnostou et al, 2017) y que el mecanismo de acción de la GIT se basa en la afectación del receptor vestibular periférico, reduciendo la ganancia del reflejo vestíbulo ocular (VOR) para cada canal semicircular del oído afectado (Lyford et al, 2007).

El vHIT, mide la velocidad del ojo durante impulsos cefálicos de alta frecuencia y alta velocidad realizados en un plano de canal semicircular específico. Permite registrar el reflejo vestíbulo-ocular angular (aVOR) en su rango fisiológico y sacadas de refijación no advertidas (encubiertas o *covert*) u observables (abiertas, *overt*) (Cordero Yanza et al, 2017). El vHIT es una prueba validada para evaluar la función de los CSC una vez aplicada la GIT (Marques PS et al, 2018).

Como dijimos previamente, está descrita la relación entre la diferencia entre ganancias del VOR de los CSC y la probabilidad de presentar crisis una vez aplicada la GIT, de tal forma que, si la ganancia del oído afectado se recupera y, por tanto, la diferencia entre ganancias de ambos oídos es menor, indica mayor probabilidad de volver a presentar crisis y la necesidad de volver a necesitar GIT (Lee et al, 2020).

También sabemos que cuando se aplica la gentamicina IT, se deteriora la ganancia en el lado afecto (Lee et al, 2020). La disminución de la ganancia se produce entre las 3 y las 4 semanas tras la aplicación de GIT (Martín Sanz et al, 2019), lo que se explica por el tiempo requerido para que la gentamicina penetre desde el oído medio al interno, el aclaramiento retardado del fármaco y la progresión temporal del daño celular (Magnusson et al, 2019).

El nistagmo inducido por vibración mastoidea es otra prueba que mide la función vestibular. Es fiable, no invasiva, fácil de realizar y nos indica el lado afecto de déficit vestibular incluso en patología crónica y compensada. Pone de manifiesto una asimetría vestibular ya que funciona como un test de Weber, siendo la frecuencia óptima de estimulación a 100HZ (Dumas et al, 2017). El VIN induce un nistagmo predominantemente horizontal que bate hacia el lado sano en pacientes con déficit vestibular unilateral (Sánchez Blanco et al, 2017). Está descrita la relación lineal progresiva entre la velocidad de fase lenta (SPV) del VIN y la diferencia entre ganancias (oído sano-oído afectado) del vHIT con un vibrador mastoideo a 100Hz (Batuecas Caletrío et al, 2020).

Con este estudio se pretende comprobar si existe correlación entre la velocidad de fase lenta del nistagmo inducido por vibración mastoidea y la restauración de la función vestibular tras aplicar GIT y, por tanto, si el VIN puede predecir la aparición de nuevas crisis de vértigo en pacientes con EM tratados con GIT.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar, dentro de una muestra de pacientes con EM definitiva tratados con GIT, las diferencias entre aquellos que vuelven a presentar crisis de vértigo y los que no, y comprobar si el VIN puede predecir la aparición de nuevas crisis de vértigo en pacientes con EM tratados con GIT.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a) Comprobar la correlación entre el VIN y el vHIT.
- b) Corroborar que la recuperación de la ganancia medida con el vHIT se relaciona con mayor probabilidad de crisis.
- c) Analizar de manera descriptiva la muestra de pacientes del estudio.
- d) Analizar, además de la ganancia, las distintas mediciones realizadas con el vHIT en la muestra de pacientes y los resultados audiométricos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se lleva a cabo un estudio longitudinal prospectivo de casos y controles en pacientes con EM definitiva tratados con GIT. Los criterios utilizados para la EM definitiva son los criterios de la Sociedad Bárány citados en el apartado 2.1, se han revisado individualmente para cada paciente con el fin de corroborar el diagnóstico de acuerdo a los criterios más actuales y excluir los pacientes con EM posible o probable. Nuestra muestra incluye pacientes con EM definitiva tratados con GIT en el servicio de ORL y patología cervicofacial del Hospital Universitario de Salamanca. Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo equipo de la Unidad de Otoneurología.

Se obtuvo la aprobación ética del estudio a partir del Institutional Review Board (IRB) con código PI9610/2017A.

4.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de EM definitiva, tratados con GIT, que no presentan crisis en los seis primeros meses tras la aplicación de la gentamicina.

El motivo de iniciar el seguimiento a los seis meses es que a partir de ese momento se considera que la respuesta al tratamiento con GIT es estable (Martín Sanz et al, 2019).

4.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presentar crisis de vértigo en los primeros seis meses desde la aplicación de GIT.
- Presentar nistagmo espontáneo cuya velocidad de fase lenta es $> 2^\circ/s$, cifra que se establece con el objetivo de mejorar la sensibilidad del test, ya que presentar nistagmo espontáneo podría artefactar la medida si la velocidad es superior a esta cifra y podríamos no identificar el componente añadido a la SPV generada por el VIN si éste se produce.

4.2 PROCEDIMIENTO Y TÉCNICA DE APLICACIÓN

4.2.1 ANAMNESIS

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis en la que se incluye, entre otras, la siguiente información (Bronstein, 2013):

1. Síntomatología vestibular: presencia de vértigo, mareo, inestabilidad, y/o síntomas vegetativos.
2. Sintomatología auditiva: existencia de hipoacusia y/o acúfenos y fluctuación de los síntomas.
3. Otros síntomas: fotofobia, cefalea, etc.
4. Factores desencadenantes de las crisis de vértigo.
5. Duración y frecuencia de las crisis de vértigo.
6. Relación cronológica y evolutiva de la patología vestibular y auditiva.

4.2.2 EXPLORACIÓN FÍSICA.

Se efectúa una exploración vestibular sistematizada que incluía (Bronstein, 2013):

1. Estudio del movimiento ocular y del reflejo vestíbulo-ocular (VOR).
 - a. Seguimiento ocular lento en el plano horizontal y vertical.
 - b. Convergencia ocular y cover test.
 - c. Valoración del nistagmo espontáneo con y sin gafas de Frenzel.
 - d. Maniobra de impulso oculocefálico (Head Impulse Test, HIT).
 - e. Pruebas posicionales
2. Estudio postural y de la marcha, valoración de los reflejos vestibuloespinales (RVE).
 - a. Valoración estática del RVE.
 - b. Prueba de Romberg.
 - c. Índices de Bárány.
 - d. Prueba de Unterberger-Fukuda.
3. Valoración de signos de centralidad
 - a. Skew test.
 - b. Valoración disimetría.
 - c. Valoración adiadococinética.
 - d. Valoración seguimientos oculares anómalos.

4.2.3 AUDIOMETRÍA

Para la evaluación audiométrica se midieron tonos puros de conducción aérea a frecuencias de 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, 8000 Hz, además de medidas para tonos puros de conducción ósea desde 250 a 4000 Hz. Se efectuó enmascaramiento en los casos necesarios (Rockville, 2005). Se calcula el PTA (Pure Tone Average) haciendo el promedio de los decibelios (dB) en las frecuencias 500, 1000, 2000, 4000 Hz (Lin y Reed, 2020).

4.2.4 REALIZACIÓN DEL VIN

4.2.4.1 Metodología

Para la realización del VIN utilizamos el equipo VVIB 100 Synapsys France.

Colocamos al paciente en sedestación, con videonistagmoscopio (sin fijación ocular), desmaquillado y evitando parpadear (figura 30). Se utiliza un vibrador mastoideo con superficie de contacto cilíndrica de unos 20mm cubierta con algún material gomoso, con frecuencia de estimulación a 100Hz, que se coloca sobre las dos apófisis mastoides, perpendicularmente sobre la piel (posteriormente a la aurícula, al nivel del meato acústico externo) con una presión de 10nw y aproximadamente 10 segundos de duración. Se debe evitar colocar el vibrado justo en el pico de la apófisis mastoides, ya que esto puede estimular las aferentes propioceptivas del trapecio y el esternocleidomastoideo. Con la otra mano sujetamos la cabeza del paciente y se realiza la medición de la velocidad de fase lenta del nistagmo provocado (Dumas et al, 2016).

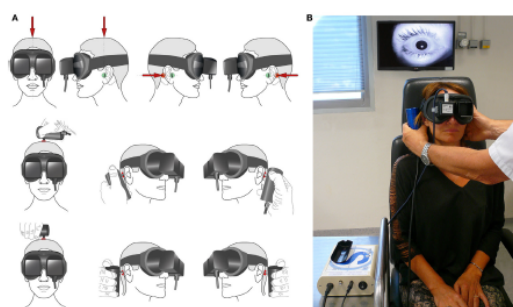


Figura 30: Realización del VIN. De Dumas, 2016.

Se realiza grabación de la SPV en una ventana de 10s con el software de VNG Ulmer, France. Se obtiene la SPV del VIN de ambas mastoides en cada paciente.

4.2.4.2 Aspectos prácticos

El tipo de nistagmo provocado con el VIN empieza y termina con el estímulo, no hay reversión del nistagmo tras el estímulo, en el caso de pacientes con UVL (como los tratados GIT unilateralmente) el nistagmo bate en la misma dirección independiente de la mastoides (izquierda o derecha) que se estimule, es reproducible, no tiene habituación (o esta es mínima), dura todo el tiempo que estemos estimulando incluso aunque sea prolongado y es permanente, incluso cuando el paciente está bien compensado (Dumas et al, 2017).

Los estudios tridimensionales han demostrado que, en una estimulación de tres minutos, el componente horizontal no desaparece, con mínimo descenso de la SPV, el componente vertical y torsional, sin embargo, sí pueden desaparecer (Dumas et al, 2003). Recordamos que, al ser como un “test de Weber vestibular”, el nistagmo batirá hacia el lado sano (acorde al test de agitación cefálica y al lado deficitario medido por VNG). En casos de UVL total (neurectomías, fracturas de hueso temporal) el componente horizontal del VIN aparece en el 98% de los casos y bate al lado sano en el 100% de ellos. En casos de UVL parcial (Ménière, Schwannoma vestibular, GIT) se observa en el 75% de los casos y el 91% de ellos, bate al lado sano. En estos casos parciales, se observa con un 90% de frecuencia si el déficit medido por prueba calórica es mayor al 50% (Ohki et al, 2003).

Hong et al., (2007) analizaron 52 pacientes con EM intercrisis y observaron un VIN en el 71% de los casos batiendo hacia el lado de la lesión en el 27% de los casos. Dumas et al. describieron un VIN en el 71% de los pacientes con EM (la mayoría observados precrisis o en un período cercano a un ataque reciente) y describió un VIN “irritativo” batiendo hacia el lado de la lesión en el 15,5% de los casos (Dumas et al, 2008). En resumen, el VIN se puede observar en pacientes con EM en relación con la proximidad de una crisis y, a menudo, es de tipo irritativo.

June et al., (2016) observaron un VIN a 100 Hz en el 100% de los pacientes con EM tratados con siete inyecciones de GIT, el nistagmo batiendo hacia el lado sano. Después de una inyección, este nistagmo aparecía en el 75% de los pacientes, en el 100% de ellos batiendo hacia el lado sano. Después de una GIT eficiente en pacientes respondedores,

la dirección del VIN se correlaciona y es concordante con el nistagmo y el lado de la lesión obtenido en otras pruebas vestibulares y la hipofunción de la prueba calórica.

No se ha demostrado correlación en que la SPV sea distinta según la mastoide en la que se aplique el vibrador, lo que evidencia que el VIN se debe a la estimulación de los receptores vestibulares en el lado sano. En pacientes con lesiones simétricas o totales bilaterales no se observa VIN (Dumas et al, 2017). El VIN aparece incluso en pacientes con patología vestibular bien compensada, en un estudio realizado en pacientes con UVL postquirúrgica se observó que éste no se modificó 6 meses, 2 años y 10 años después de la cirugía (Dumas et al, 2008).

4.2.5 REALIZACIÓN DEL VHIT

4.2.5.1 Metodología

Para la realización del vHIT utilizamos el equipo Otometrics ICS Impulse equipment.

El paciente permanece sentado, con unas gafas ajustadas que tienen una videocámara, un sensor y un espejo que refleja la pupila (figura 31). El equipo se calibra para cada paciente antes de realizar el test. El paciente debe mantener fija la mirada en un punto a un metro y medio de él. El médico, detrás del paciente, sujeta su cabeza y la rota de manera no predictiva en un plano horizontal. Se realiza primero calibración de la pupila, y se dan impulsos cefálicos de 10-20° y 100-200°/s. Llevamos a cabo el registro cumpliendo con los criterios de calidad del vHIT, observando velocidad, consistencia, tiempo, agrupamiento y dirección de las sacadas. Se mide la ganancia (normal 0.8-1.2) (ganancia del RVO= v ocular/ v cefálica). Se realizan al menos veinte impulsos de cada lado, que según la bibliografía son suficientes para la realización de la prueba, y se revisan y limpian los registros manualmente con el objetivo de evitar registros artefactados (Halmagyi et al, 2017).

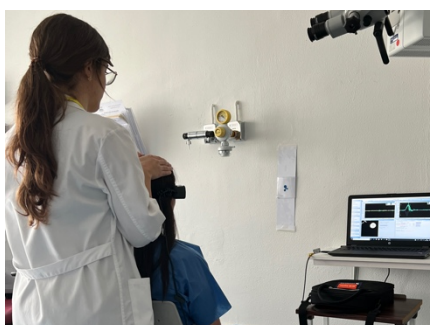


Figura 31: realización del vHIT.

Debido a que la forma de cálculo para cada equipo de vHIT es diferente, en lugar de utilizar el criterio de asimetría del vHIT para comparar los registros, medimos la diferencia de ganancias ya que, de este modo, los resultados de la prueba son equiparables en todos los equipos de vHIT.

4.2.5.2 Aspectos prácticos

Al interpretar un resultado de vHIT tenemos que tener en cuenta los artefactos. son el sobreimpulso cefálico, que se asocia con una velocidad significativamente mayor, una mayor duración y una menor amplitud de los impulsos, en consecuencia, una mayor latencia de los movimientos sacádicos y una menor amplitud; el parpadeo, que asocia un mayor número de movimientos sacádicos; el sobreimpulso, que aumenta la probabilidad de que el impulso se ubique en el rango atípico de ganancia y velocidad máxima (Trinidad Ruiz, 2021). Otros artefactos comunes son: la mala calibración del aparato, no diferenciación entre una sacada de refijación y la batida del nistagmo espontáneo, mover manualmente las gafas o que no estén lo suficientemente sujetas, mover la cabeza sosteniendo la mandíbula, el “head bounce” (no parar la cabeza cuando finaliza el impulso), realización de un impulso sin forma de campana, alteraciones del seguimiento pupilar que se pueden ver afectados por la luz o el reflejo corneal, malformaciones, ptosis palpebral... (Mantokoudis 2015).

Como criterios de calidad de un vHIT bien realizado tenemos en cuenta: calibración de la pupila correcta, el retroceso de la cabeza al realizar cada impulso (no mayor a 50°), dispersión de los impulsos cefálicos (sigma debe ser menor a 0.1), la velocidad de la cabeza (150-200°/s), desplazar la cabeza en los movimientos unos 20

La ganancia es el parámetro con el cuantificamos el impulso cefálico y la respuesta ocular medidos en términos de velocidad, nos mide la velocidad del ojo/ velocidad de la cabeza y es normal si el resultado es 0.8-1. En caso de hiporreflexia la velocidad del ojo no mimetizará la velocidad de la cabeza, lo que veremos como una curva de velocidad de fase lenta inferior a la de la cabeza y un valor de ganancia menor a 0.8. Debemos tener en cuenta que el ojo en un sujeto normal se retrasa 0.08 s respecto al movimiento de la cabeza. La correlación de velocidades debe ser durante los primeros 100-120ms tras iniciado el estímulo, ya que en este tiempo la respuesta ocular solo depende del VOR (Weber et al, 2008). En una prueba en un sujeto no normal, una vez acabado el

movimiento cefálico, aparecerá un movimiento ocular muy rápido (mayor a 100°/s) con latencia mayor a 150ms. Este movimiento es en la misma dirección que el ocular y se conoce como sacada correctora de refijación. Estos dos signos (sacada de refijación y baja ganancia) nos indican el déficit del receptor vestibular estudiado. Cuando la ganancia se encuentre entre 0-0.2 se considerará una hiporreflexia profunda (Batuecas-Caletrío et al, 2020).

Las sacadas oculares son de dos tipos, *covert* (movimientos de refijación que ocurren durante el impulso cefálico), *overt* (cuando ocurre una vez finalizado el movimiento cefálico). Las sacadas nos hablan de compensación, en función de si la respuesta es organizada o no. Cuanto más desorganizadas y más sacadas *overt*, menor grado de compensación vestibular presentará el paciente (Batuecas-Caletrío et al, 2014). El parámetro PR es el resultado de un algoritmo que nos da un valor numérico a la agrupación de las sacadas, es decir mide la agrupación de éstas. Está basado en el coeficiente de variación que se mide en el pico de velocidad de los ojos. Se computan todas las respuestas oculares presentes de todos los impulsos registrados en la misma prueba. Nos da un valor entre 0 y 100, cuando más cercano a 0, menor dispersión tienen las sacadas (Rey Martínez et al, 2015).

Sabemos que muchos pacientes con EM tienen una función normal del CSH, medido por vHIT, pero tienen respuestas calóricas reducidas o ausentes. Se ha sugerido que esta disociación entre vHIT y los resultados calóricos pueden ser un indicador de la EM. McGarvie et al. (2015) han sugerido que dicha disociación puede ocurrir debido al hidrops que dilata el laberinto y por lo tanto afecta el mecanismo por el cual la estimulación calórica activa los receptores del canal, pero que, sin embargo, tiene poco efecto sobre las respuestas de la cúpula del CSH a la rotación.

4.2.6 APLICACIÓN DE GENTAMICINA INTRATIMPÁNICA

Seguimos el protocolo previamente descrito (apartado 1.2.7.2) para instilación de fármacos intratimpánicos (Martín Sanz, 2004). Colocamos al paciente posición decúbito supino y torsión lateral de la cabeza apoyada sobre el oído contralateral al oído tratado. Se instila entonces, anestesia local con lidocaína (*Xilonibsa 10mg/pulsación*) aerosol dejándola actuar 5-10 min, y posteriormente, se inyecta la GIT bajo visión microscópica, con aguja de *Abbotath* nº22 y jeringa de 1 ml, en cuadrante anterosuperior o, si no es

posible, en el anteroinferior. Se indica al paciente no tragar saliva en los siguientes minutos y se mantiene tumbado en la misma posición 20-30 minutos.

La concentración de gentamicina utilizada en el estudio fue de 27 mg/ml administrando aproximadamente 0,4-0,5 ml del fármaco (Pérez Fernández y Vázquez de la Iglesia, 2003).

La GIT se inyecta siempre de manera consistente con la sintomatología del paciente. En una misma “tanda” de tratamiento, se administran hasta un máximo de 5 inyecciones separadas por un mes. Se espera siempre al menos un mes entre inyecciones, ya que el efecto tóxico óptimo de la GIT se consigue en la cuarta semana tras su aplicación (Martín Sanz et al, 2018). Se da por concluida una tanda de tratamiento con GIT cuando consideramos que el paciente tiene controlados los ataques de vértigo en términos de intensidad y duración o bien cuando aparecen signos de ototoxicidad o cuando tras cinco inyecciones no hemos conseguido mejoría (Villaoslada et al, 2021).

4.3 OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos clínicos y demográficos se obtienen de la historia clínica electrónica del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Las variables se recogen en una base de datos Microsoft Office Excel 2013.

4.3.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las variables registradas fueron:

1. Género: Hombre y Mujer.
2. Edad: Edad a la que se realizó la inyección de la GIT.
3. Lado afectado por la enfermedad: Oído derecho (OD) u oído izquierdo (OI).
4. Duración de la enfermedad previa aplicación de GIT: Duración en meses desde el diagnóstico de EM definitiva hasta la aplicación de la GIT.
5. Corticoide intratimpánico: Número de inyecciones de corticoide intratimpánico necesitadas previo uso de la GIT.
6. Número de crisis de Tumarkin presentadas.
7. Número de inyecciones de GIT aplicadas en la tanda de tratamiento.

4.3.2 DATOS RECOGIDOS A LOS 6 MESES

A los 6 meses tras la aplicación de la GIT se realiza a cada paciente exploración física, vHIT, VIN, audiometría tonal liminar (ATL) y se registran las siguientes variables:

1. Ganancia medida por vHIT en lado afecto.
2. Ganancia medida por vHIT en el lado sano.
3. Diferencia entre ganancias de ambos lados.
4. Velocidad de nistagmo espontáneo.
5. Velocidad de la fase lenta del VIN (SPV) en el lado afecto (°/s).
6. Velocidad de fase lenta del VIN (SPV) en el lado sano (°/s).
7. PTA (Pure Tone Average) de la audiometría.
8. Índice PR medido por vHIT.

4.3.3 DATOS RECOGIDOS DURANTE EL SEGUIMIENTO

El protocolo de seguimiento del paciente consiste en una consulta al mes hasta los seis meses tras la aplicación de GIT, posteriormente cada tres meses hasta el año de seguimiento y después una visita cada seis meses hasta completar otro año de seguimiento y finalmente una consulta al año de manera indefinida. En caso de nueva crisis, el paciente es visto en la unidad en menos de una semana. A cada paciente se le realiza exploración física, vHIT, VIN y ATL. Se utiliza para el análisis los datos de la última visita realizada al momento de realización del estudio. Estos pacientes no son dados de alta.

El seguimiento es variable entre los pacientes ya que, al momento de la recogida de datos, había pacientes que habían sido seguidos durante más tiempo que otros antes de iniciar el estudio.

Se registran durante el seguimiento de los pacientes las siguientes variables (figura 32):

1. Presencia de nuevos ataques de vértigo: A partir de los seis meses de la aplicación de GIT.
2. Tiempo transcurrido hasta el ataque de vértigo: Registrado en meses desde la aplicación de GIT. En los pacientes que no han presentado la crisis, se registra el mes en el que se ha visto en consulta por última vez.
3. Ganancia medida por vHIT en lado afecto.

4. Ganancia medida por vHIT en el lado sano.
5. Diferencia entre ganancias de ambos lados.
6. Velocidad de nistagmo espontáneo.
7. Velocidad de la fase lenta del VIN (SPV) en el lado afecto (°/s).
8. Velocidad de fase lenta del VIN (SPV) en el lado sano (°/s).
9. Modificación de la velocidad de fase lenta del VIN en lado afecto y sano: porcentaje de modificación entre la velocidad medida a los 6 meses tras la gentamicina y la velocidad durante el seguimiento.
10. PTA (Pure Tone Average).
11. Índice PR medido por vHIT.
12. Meses transcurridos tras la aplicación de GIT.

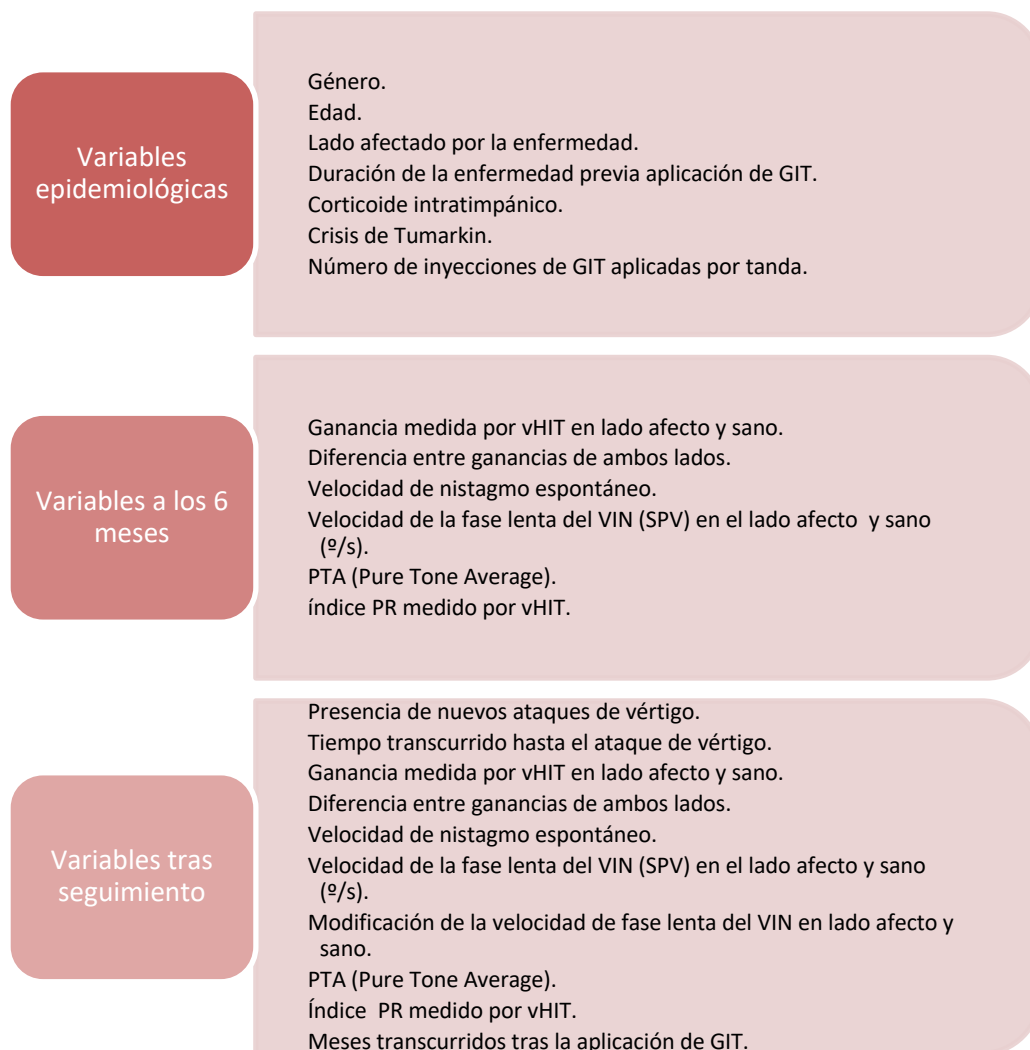


Figura 32: Resumen de variables del estudio.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se extraen los datos de la base Excel y se transfieren a IBM SPSS Statistics versión 21.0. Se lleva a cabo un análisis estadístico mediante este programa y se realiza un estudio descriptivo de la muestra y posteriormente un estudio analítico.

Comenzamos con la descripción de las características de la muestra. Las variables cualitativas se describen mediante un análisis por frecuencias absolutas (n) o relativas (%). Las variables cuantitativas se describen en media, mediana y/o moda (según distribución), desviación estándar (DS), asimetría y rango (mínimo y máximo).

Para el estudio analítico vamos a utilizar test para variables independientes, teniendo en cuenta que se utilizan los test paramétricos cuando la distribución de la muestra sea conocida (distribución normal con tamaño muestral mayor a 30) y no paramétricos si no lo es. Se comprueba la normalidad de nuestra muestra estudiando su distribución mediante el test Kolmogorov-Smirnov (para $n \geq 30$).

Para el análisis inferencial de contraste de hipótesis (o de significación estadística) se utiliza el test Chi-cuadrado de Pearson para contrastar hipótesis de independencia entre dos variables cualitativas, o en su defecto, el test de Fisher en caso de que más del 20% de las casillas de la tabla de contingencia tenga menos de 5 de frecuencia. Se trata de una prueba que se aplica sobre tablas de contingencia y su funcionamiento es comparar las frecuencias absolutas observadas con las que se esperarían encontrar si las dos variables fueran independientes (Rodríguez Leal et al, 2019).

Para dos variables cuantitativas se utiliza la correlación de Pearson o su variante no paramétrica la Rho de Spearman. Se utiliza la prueba T de Student para comparar una variable cuantitativa con una cualitativa dicotómica o su variante U de Mann-Whitney cuando la distribución no es normal (Alonso García et al, 2019).

Los análisis multivariantes se utilizan para analizar la relación de una variable dependiente con más de una variable independiente. En el caso de comparar una variable cuantitativa con una variable cualitativa no dicotómica se empleará el análisis de la varianza para datos normales y la Kruskal-Wallis si no lo son. Se emplea la regresión logística si la variable dependiente es cualitativa dicotómica y la regresión lineal múltiple si es cuantitativa. Estos modelos asignan una estimación del riesgo asociado a cada una

de las variables siendo éste independiente para cada una de ellas (Alonso García et al, 2019).

Se emplea un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para analizar el tiempo que transcurre entre la GIT y la aparición de crisis en aquellos pacientes que la vuelven a presentar (Alonso García et al, 2019).

El umbral estadísticamente significativo fue considerado para $p\text{-valor} < 0.05$ (Alonso García et al, 2019).

5. RESULTADOS

Se realiza un estudio en pacientes con EM definitiva tratados con GIT. Se excluyeron los pacientes que presentaban nistagmo espontáneo $>2^\circ/s$ (7 pacientes) y se obtiene una muestra de 88 pacientes.

Los pacientes en los que se vuelven a repetir las crisis de vértigo tras la GIT se clasifican en el grupo A y los que no, en el grupo B.

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA

Se realiza un estudio descriptivo mediante frecuencias.

5.1.1 EDAD

La edad media para los pacientes del grupo A es de 55 años con una desviación estándar (DS, Desv típ) de $\pm 10,27$, un valor mínimo de 39 y máximo de 71. En los pacientes del grupo B es de 59 años con una DS de $\pm 12,33$, un mínimo de 35 y un máximo de 89.

Edad			
Crisis de vértigo Tras GIT	Sí	Total	18
		Media	54,56
		Desv. típ.	10,274
		Mínimo	39
		Máximo	71
	No	Total	70
		Media	59,74
		Desv. típ.	12,330
		Mínimo	35
		Máximo	89

Tabla 7: Estudio descriptivo de la edad de los grupos.

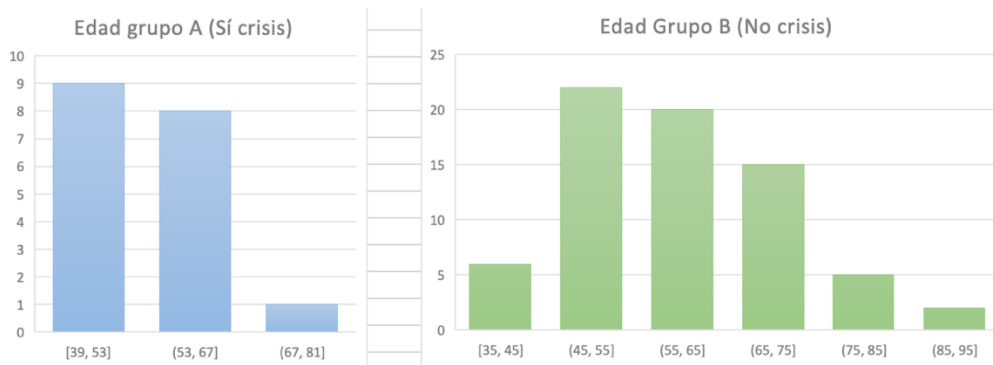


Gráfico 1: Representación gráfica de la edad.

5.1.2 GÉNERO

En el grupo A hay 9 pacientes de género femenino y 9 de género masculino (50% hombres, 50% mujeres), mientras que en el grupo B tenemos 39 pacientes de género femenino y 31 de género masculino (44% hombres, 56% mujeres).

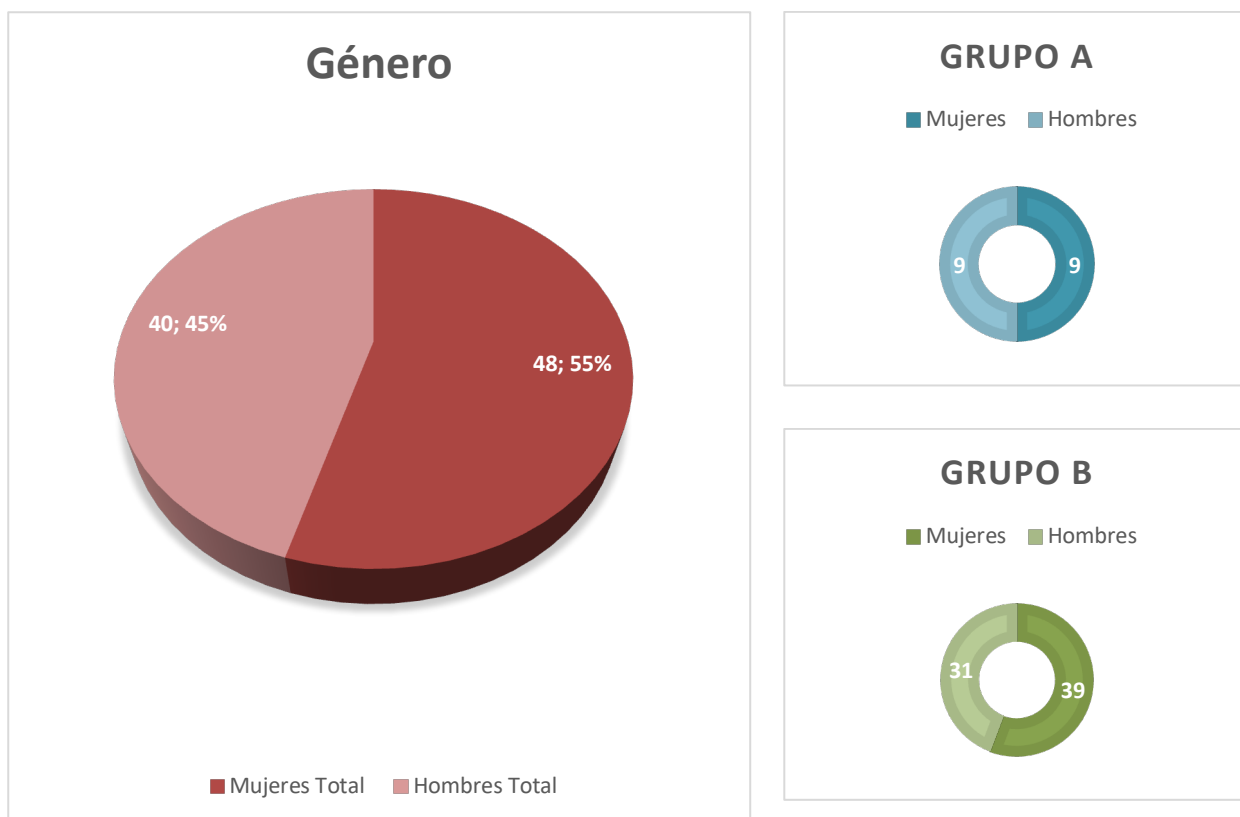


Gráfico 2: Representación gráfica de la variable género.

5.1.3 LADO AFECTADO

En el grupo A tenemos 7 pacientes con el lado derecho afectado y 11 con el izquierdo (61%izquierdo, 39%derecho), en el grupo B son 35 pacientes afectados de cada lado (50% derecho, 50% izquierdo).

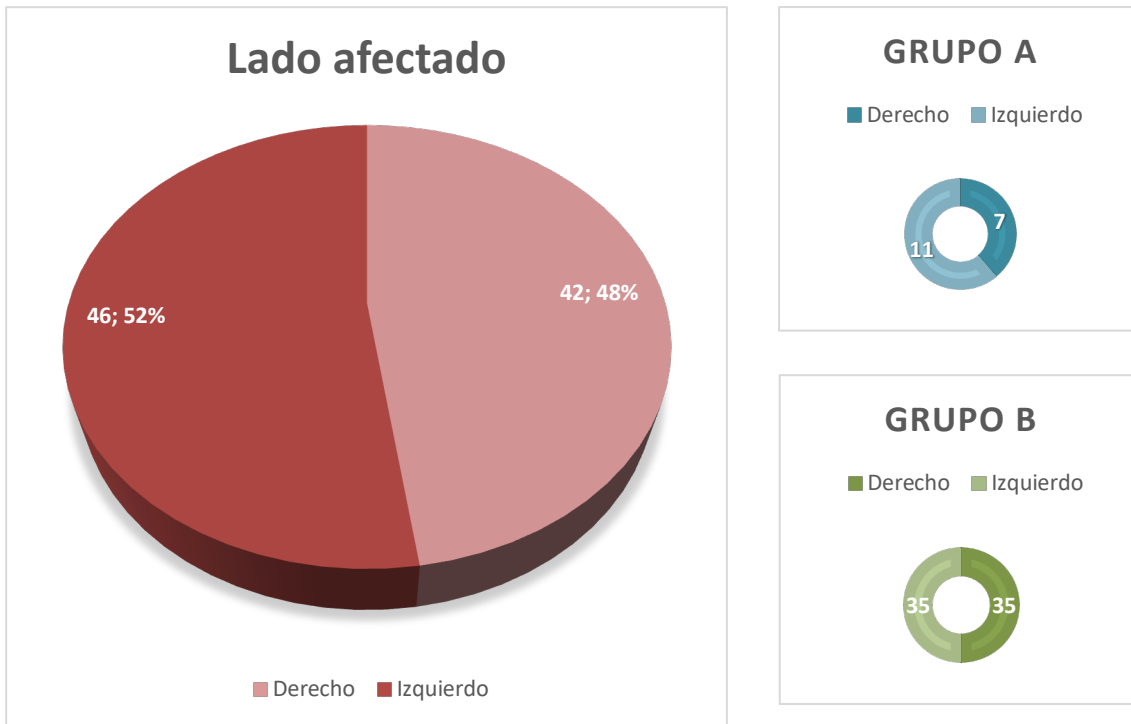


Gráfico 3: representación de la variable lado afecto.

5.1.4 DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD PREVIA A LA GIT

En el grupo A la duración media son 34 meses de media hasta el uso de la GIT con una DS de ± 7.96 , un mínimo de 23 y un máximo de 49. En el grupo B es de 53 meses de con una DS de $\pm 16,88$ un mínimo de 25 y un máximo de 89.

Duración de la enfermedad previa GIT			
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18
		Media	34,1667
		Desv. típ.	7,96500
		Mínimo	23,00
		Máximo	49,00
	No	N	70
		Media	53,5143
		Desv. típ.	16,88559
		Mínimo	25,00
		Máximo	89,00

Tabla 8: Estudio descriptivo de la duración de la enfermedad en meses.

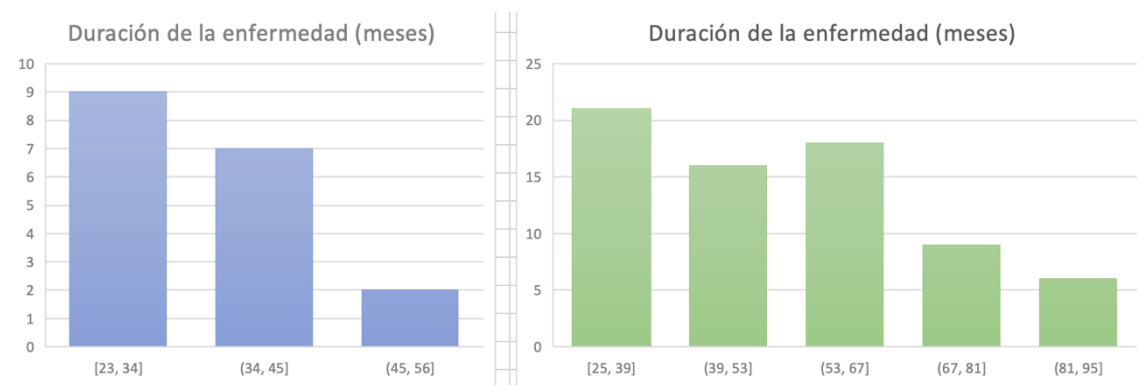


Gráfico 4: Representación gráfica de la duración de la enfermedad.

5.1.5 USO PREVIO DE CCIT

En el grupo A, 16 pacientes habían sido tratados previamente con CCIT, frente a 2 que no lo habían sido (89% sí tratados con CCIT, 11% no). En el grupo B son 53 frente a 17 (75% sí, 25% no).

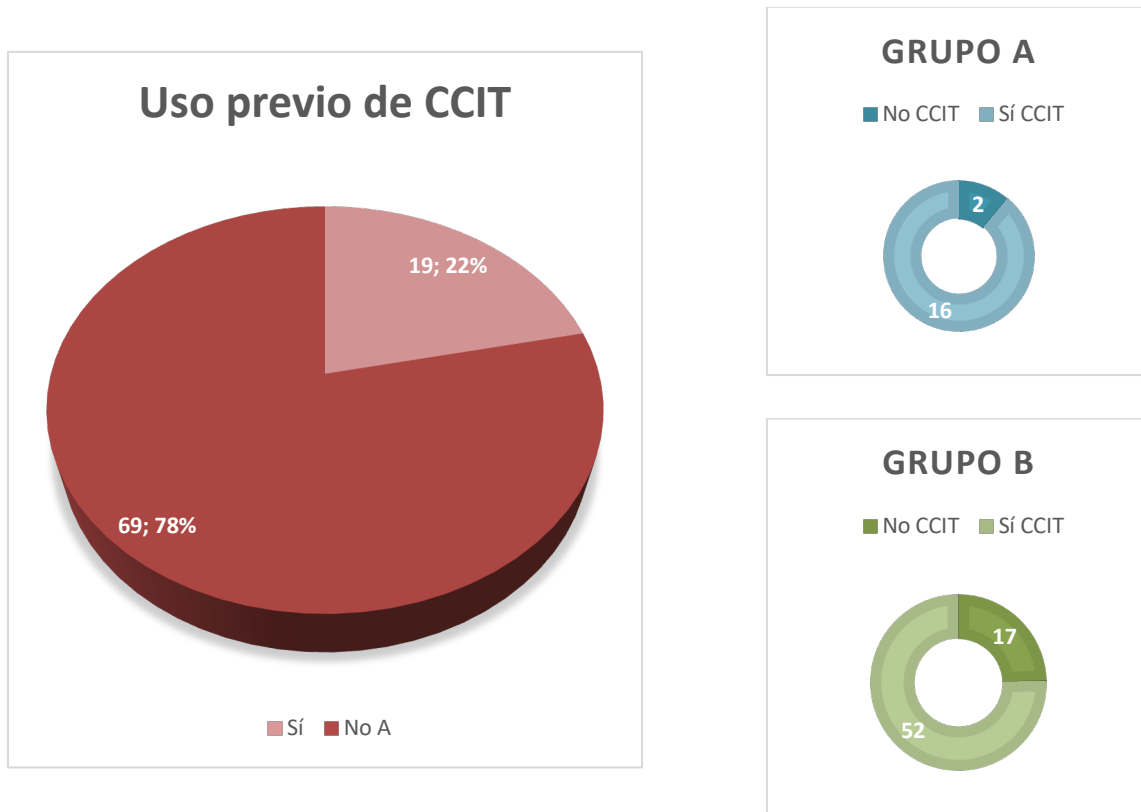


Gráfico 5: Representación gráfica del uso previo de CCIT.

5.1.6 CRISIS DE TUMARKIN

En el grupo A, 2 pacientes habían presentado crisis de Tumarkin previo tratamiento con GIT, frente a 16 que no (89% no, 11% sí). En el grupo B son 8 pacientes frente a 62 (88% no, 12% sí).

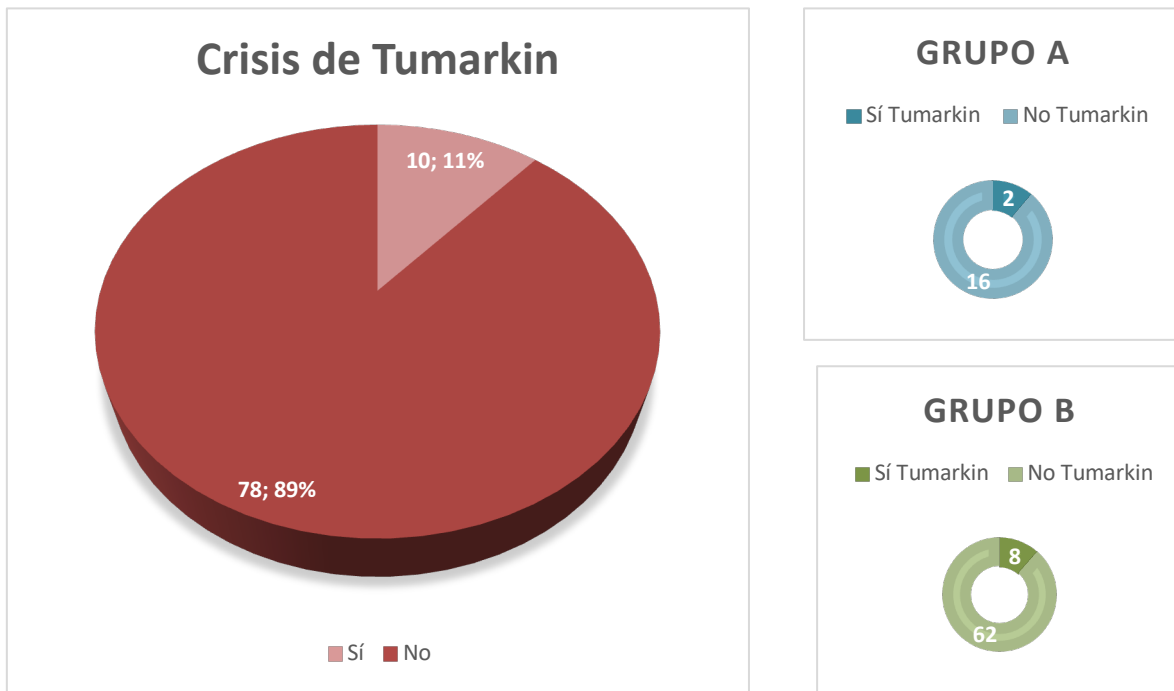


Gráfico 6: Representación gráfica de la presencia de crisis de Tumarkin.

5.1.7 NÚMERO DE INYECCIONES DE GIT UTILIZADAS

En el grupo A el número medio de inyecciones es de 2,44 con una DS de $\pm 1,04$, siendo mínimo de 1 y máximo de 5. En el grupo B es 1,94 con una DS de $\pm 0,93$ un mínimo de 1 y un máximo de 5.

Número de inyecciones de GIT			
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18
		Media	2,4444
		Desv. típ.	1,04162
		Mínimo	1,00
		Máximo	5,00
	No	N	70
		Media	1,9429
		Desv. típ.	,93073
		Mínimo	1,00
		Máximo	5,00

Tabla 9: Estudio descriptivo del número de inyecciones de GIT utilizadas.

5.1.8 VHIT

La ganancia media en el lado afecto a los 6 meses de la aplicación de la GIT es de 0,59 con una DS de $\pm 0,05$ en el grupo A, y de 0,52 con una DS de $\pm 0,08$ en el B.

La diferencia entre las ganancias entre oído sano y el afectado a los seis meses es de 0,27 de media con una DS de $\pm 0,06$ en el grupo A y de 0,33 de media con una DS de $\pm 0,07$ en el B. Tras el seguimiento en los pacientes con crisis es de 0,16 de media con una DS de $\pm 0,6$ y en los pacientes sin crisis del 0,34 de media con una DS de $\pm 0,6$.

Respecto al índice PR en el grupo A a los 6 meses es 41,72 de media con una DS de $\pm 10,01$. Durante el seguimiento es de 68,77 de media con una DS de $\pm 8,25$. En el B es de 53,74 de media con una DS de ± 11 a los 6 meses y durante el seguimiento es de 42,65 de media con una DS de $\pm 9,58$.

			Ganancia lado afecto a los 6 meses	Ganancia lado sano a los 6 meses	Diferencia entre ganancias a los 6 meses
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18	18	18
		Media	,5939	,8683	,2744
		Desv. típ.	,05617	,03869	,06032
		Mínimo	,47	,81	,15
		Máximo	,69	,93	,38
	No	N	70	70	70
		Media	,5210	,8519	,3309
		Desv. típ.	,08018	,04525	,07197
		Mínimo	,35	,76	,14
		Máximo	,71	,95	,46

Tabla 10: Estudio descriptivo de las ganancias medidas por vHIT, a los seis meses de la aplicación de la GIT.

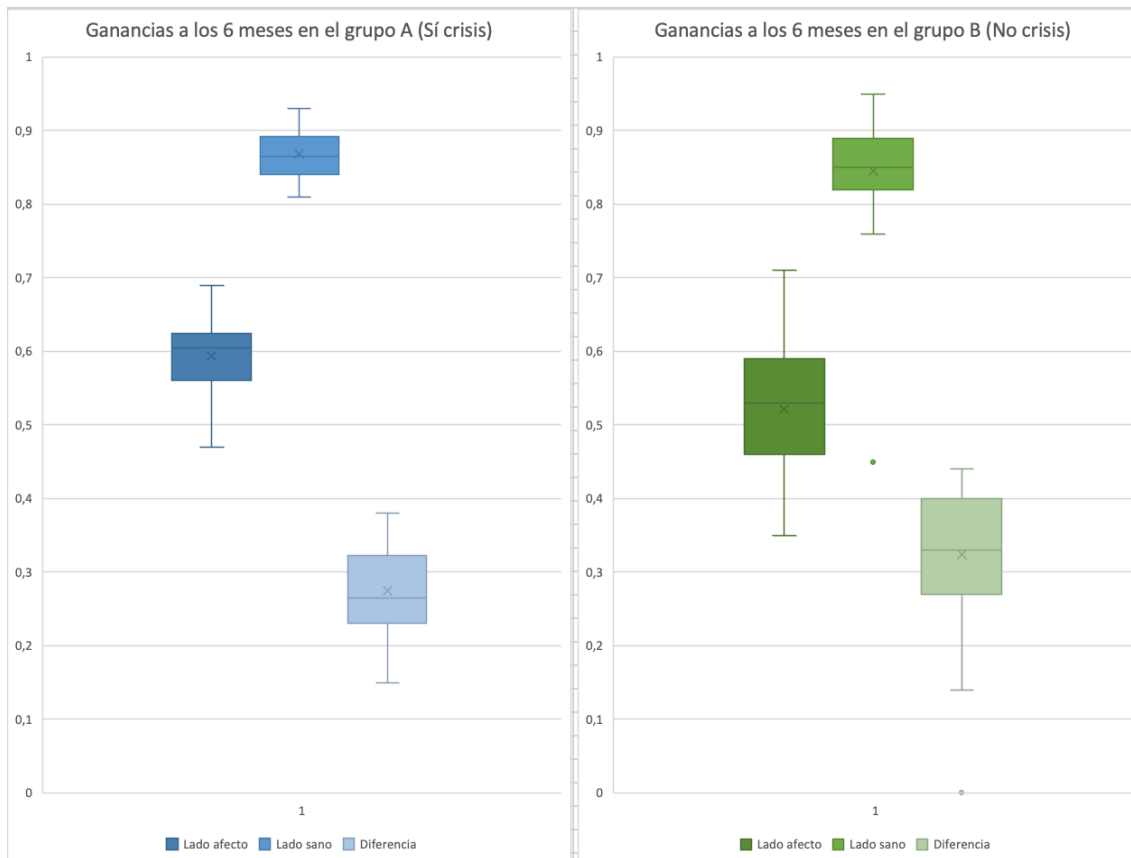


Gráfico 7: Representación en cajas y bigotes de las ganancias medidas por vHIT.

			Ganancia lado afecto seguimiento	Ganancia lado sano seguimiento	Diferencia entre ganancias seguimiento
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18	18	18
		Media	,7156	,8739	,1583
		Desv. típ.	,05136	,02593	,06327
		Mínimo	,62	,83	,07
		Máximo	,78	,91	,29
	No	N	70	70	70
		Media	,5146	,8589	,3443
		Desv. típ.	,07300	,04020	,06215
		Mínimo	,35	,77	,17
		Máximo	,69	,94	,47

Tabla 11: Estudio descriptivo de las ganancias medidas por vHIT durante el seguimiento.

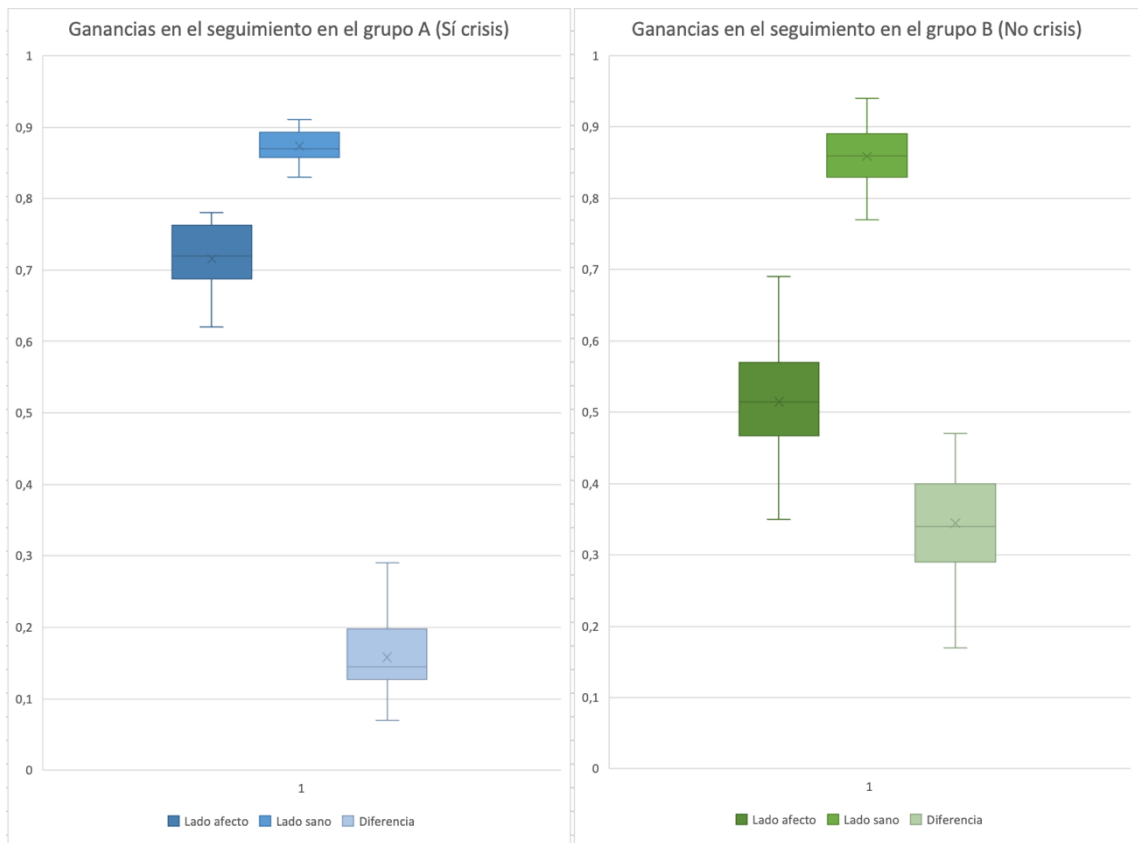


Gráfico 8: Representación en diagramas de cajas y bigotes de las ganancias medidas por vHIT durante el seguimiento.

		Índice PR a los 6 meses	Índice PR en el seguimiento
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18
		Media	41,7222
		Desv. típ.	10,01649
		Error típ. de curtosis	1,038
		Mínimo	25,00
		Máximo	58,00
	No	N	70
		Media	54,7429
		Desv. típ.	11,95727
		Máximo	79,00

Tabla 12: Estudio descriptivo del PR medido por vHIT.

5.1.9 VIN

La media de la velocidad del nistagmo espontáneo, medido en grados por segundo, a los seis meses en el grupo A es de 0,46 con una DS de $\pm 0,49$ y en el B de 0,54 con una DS de $\pm 0,54$. Durante el seguimiento es de 0,47 de media con una DS de $\pm 0,52$ en el grupo A y de 0,31 con una DS de $\pm 0,4$ en el B.

La SPV media del VIN a los 6 meses en el lado afecto de los pacientes del grupo A es de 9º/s con una DS de $\pm 2,8$. En el B de 8,12º/s con una DS de $\pm 33,07$. Durante el seguimiento es de 5,5º/s de media con una DS de $\pm 1,77$ [2,8-9,3] en el grupo A. En el B es de 9,6º/s con una DS de $\pm 3,16$.

El porcentaje de modificación de la SPV del VIN medida en el lado afecto en los pacientes con crisis se modifica un 37% con una DS de ± 12 . En los pacientes sin crisis 0.8% con DS de ± 5 .

			Velocidad nistagmo espontáneo a los 6 meses	SPV lado afecto a los 6 meses	SPV lado sano a los 6 meses
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18	18	18
		Media	,461	9,011	7,7222
		Desv. típ.	,4960	2,8942	2,63563
		Mínimo	0,0	4,5	3,80
		Máximo	1,5	16,4	14,50
	No	N	70	70	70
		Media	,549	9,627	8,1257
		Desv. típ.	,5479	3,4287	3,07541
		Mínimo	0,0	3,2	2,50
		Máximo	1,7	17,4	15,80

Tabla 13: Estudio descriptivo de la velocidad del nistagmo inducido por vibración mastoidea a los seis meses tras la aplicación de la GIT.

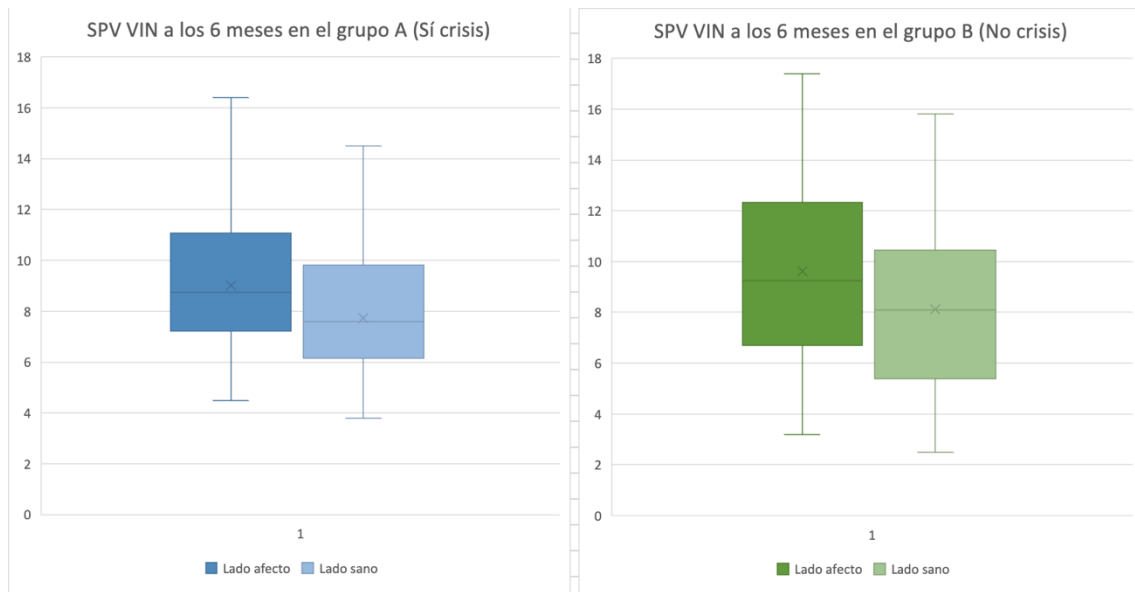


Gráfico 9: Diagrama de cajas y bigotes en representación de la velocidad del nistagmo inducido por vibración mastoidea a los seis meses tras la aplicación de la GIT.

		Velocidad nistagmo espontáneo seguimiento	SPV lado afecto a seguimiento	SPV lado sano seguimiento	Modificación de la SPV (%) lado afecto	Modificación de la SPV (%) lado sano	
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18	18	18	18	
		Media	,4778	5,5000	4,5889	37,9020	38,9884
		Desv. típ.	,52531	1,77101	1,53427	12,20112	13,38321
		Mínimo	0,00	2,80	2,40	19,30	17,39
		Máximo	1,50	9,30	8,10	53,66	58,67
	No	N	70	70	70	70	70
		Media	,3157	9,6043	8,1429	-,8183	-,12645
		Desv. típ.	,40419	3,16921	2,96147	5,36607	9,84650
		Mínimo	0,00	3,80	2,90	-18,75	-37,04
		Máximo	1,40	16,60	14,50	11,54	43,69

Tabla 14: Estudio descriptivo de la velocidad del nistagmo inducido por vibración mastoidea durante el seguimiento.

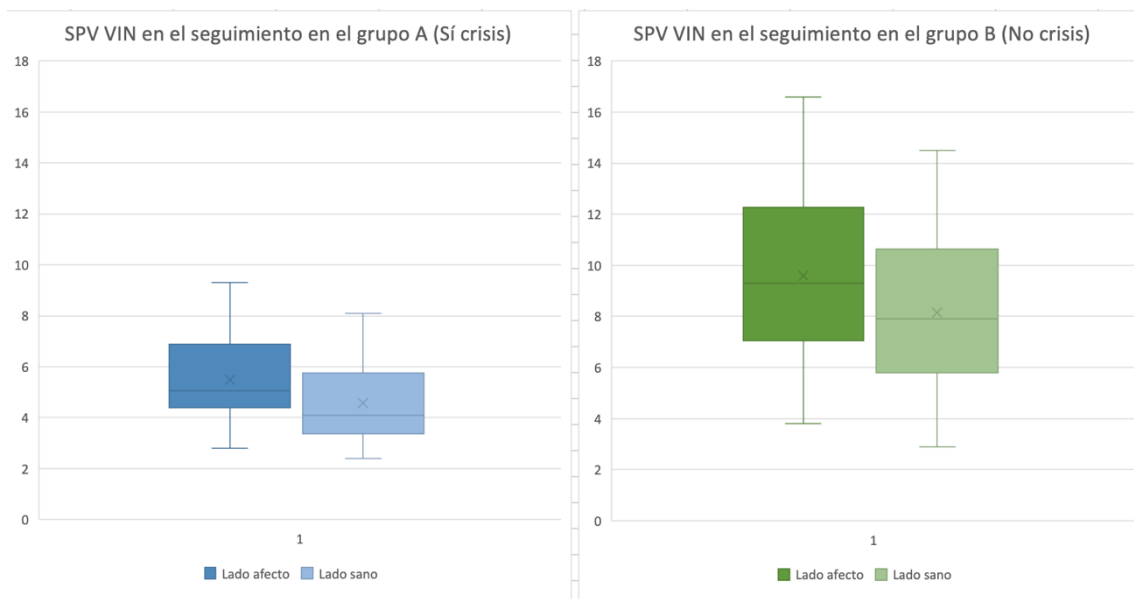


Gráfico 10: Diagramas de cajas y bigotes en representación de la velocidad del nistagmo inducido por vibración mastoidea durante el seguimiento.

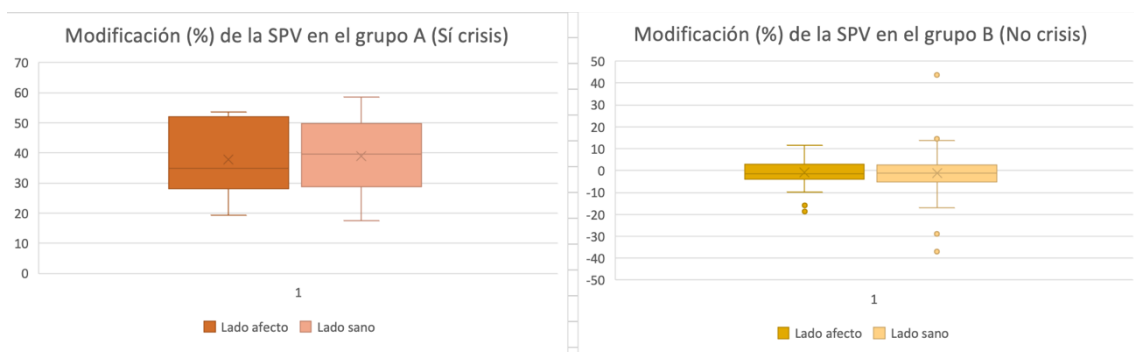


Gráfico 11: Diagramas de cajas y bigotes representando la modificación de la SPV.

5.1.10 TIEMPO ENTRE CRISIS Y GIT.

El tiempo medio medido en meses de aparición de crisis tras la GIT es, en el grupo A, de 9,8 meses de media con una DS de $\pm 2,28$ meses, con un valor mínimo de 7 y un máximo de 14. En el grupo B, al no haber presentado crisis, representa los meses en los que ha sido visto en consulta por última vez y es de 40 meses de media de seguimiento con una DS de ± 10 , siendo mínimo 18 meses y máximo 60 meses.

Meses tras GIT			
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18
		Media	9,8333
		Desv. típ.	2,28164
		Mínimo	7,00
		Máximo	14,00
	No	N	70
		Media	40,6143
		Desv. típ.	10,16144
		Mínimo	18,00
		Máximo	60,00

Tabla 15: Estudio descriptivo del tiempo de seguimiento (grupo B) o hasta crisis (grupo A) medido en meses.

5.1.11 AUDICIÓN

La PTA media a los 6 meses en el grupo A es 40,99 con una DS de ± 5 , durante el seguimiento es de 40,88 con una DS de 4,9. En el grupo B a los 6 meses es de 45,24 con una DS de $\pm 6,2$ y durante el seguimiento es de 46,3 con una DS de 6,2.

			PTA a los 6 meses	PTA durante el seguimiento
Crisis de vértigo tras GIT	Sí	N	18	18
		Media	40,9444	40,8889
		Desv. típ.	5,09293	4,96919
		Mínimo	33,00	31,00
		Máximo	53,00	52,00
	No	N	70	70
		Media	45,2429	46,3429
		Desv. típ.	6,24485	6,26674
		Mínimo	32,00	30,00
		Máximo	64,00	66,00

Tabla 16: Estudio descriptivo de la variable PTA

5.2 ESTUDIO ANALÍTICO

5.2.1 VHIT VS VIN

5.2.1.1 Tablas de frecuencia

Se realiza un estudio analítico como se ha descrito en el apartado Material y Métodos, sin encontrar relación estadísticamente significativa entre tener o no crisis de vértigo tras la aplicación de GIT y: el género ($p=0.8$), el lado afectado ($p=0.4$), el previo uso de corticoide intratimpánico ($p=0.3$), haber presentado crisis de Tumarkin ($p=1$).

Se realiza un estudio analítico, obteniendo significación estadística ($p < 0.05$) para duración de la enfermedad antes de la gentamicina, meses transcurridos desde la aplicación de gentamicina, y la PTA, así como para ganancia del oído enfermo y diferencia entre ganancias de oído sano y enfermo a los 6m y durante el seguimiento, la SPV del oído enfermo y el sano, la modificación de la SPV y el PR a los 6m y durante el seguimiento.

- Género (p -valor 0,79): no hay diferencias entre hombres y mujeres y en volver a presentar crisis de vértigo. Vemos que en ambos grupos hay prácticamente el mismo número de hombres que de mujeres.
- Edad (p -valor 0,10): La edad media es similar en ambos grupos, tampoco se aprecian diferencias significativas entre ambos grupos en relación a la edad.
- Lado (p -valor 0,43): tampoco se observan diferencias significativas en cuánto al lado afecto, siendo similar el número de oídos derechos e izquierdos afectados.
- Tratamiento previo con CCIT (p -valor 0,33): la proporción de pacientes tratados y no tratados con CCIT es similar en ambos grupos, por lo que tampoco se aprecian diferencias significativas.
- Crisis de Tumarkin (p -valor 1): La proporción de pacientes afectados de crisis de Tumarkin es igual en ambos grupos, por lo que no se observan diferencias significativas en esta variable.
- Número de inyecciones de GIT (p -valor 0.05): al igual que con los CCIT, tampoco hay diferencias respecto a esta variable entre los grupos.
- Ganancia lado afecto a los 6 meses (p -valor 0.00): la ganancia en el oído afecto en los pacientes del grupo A es mayor que la del grupo B al inicio del seguimiento, 0,6 respecto a 0,5, encontrándose significación estadística para esta variable.
- Ganancia lado sano a los 6 meses (p -valor 0,16): no se encuentran diferencias significativas en esta variable, siendo similar la ganancia del oído sano en ambos grupos de pacientes.

- Diferencia entre ganancias a los 6 meses (p-valor 0.00): los pacientes que vuelven a tener crisis tienen una diferencia de 0,27 y los que no de 0,33. Es decir la diferencia es menor en los que vuelven a tener crisis ya que tienen una ganancia en el oído afecto más alta y por tanto más cercana a la de su oído sano. En esta variable si observamos correlación estadística.
- Nistagmo espontáneo a los 6 meses (p-valor 0,56): no se observa significación estadística para esta variable.
- SPV VIN a los 6 meses lado afecto (p-valor 0,48): la SPV en ambos grupos de pacientes a los 6 meses de haber aplicado la GIT es similar en ambos grupos de pacientes, teniendo prácticamente el mismo valor.
- SPV VIN a los 6 meses lado sano (p-valor 0,60): al igual que la anterior, es similar en ambos grupos de pacientes por lo que no se observa significación estadística en ninguna de estas dos variables al inicio del seguimiento.
- Ganancia lado afecto seguimiento (p-valor 0.00): la ganancia del oído afecto en el grupo de pacientes que vuelve a tener crisis, se recupera respecto al grupo que no vuelve a presentar crisis, adquiriendo un valor medio cercano al valor de normalidad, mientras que en el grupo que no tiene crisis, además de permanecer baja, no se modifica respecto a la media de este mismo grupo al inicio del seguimiento, por lo que se observa significación estadística.
- Ganancia del lado sano seguimiento (p-valor 0.13): no se observa significación estadística en esta variable, ya que los valores son similares en ambos grupos y además es un valor de normalidad (mayor a 0,8).
- Diferencia entre ganancias en el seguimiento (p-valor 0.00): al recuperarse y hacerse mayor la ganancia en el oído afecto, la diferencia entre ganancias en los pacientes del grupo A se hace aún menor, lo que presenta significación estadística. En el grupo B no se modifica.
- Nistagmo espontáneo seguimiento (p-valor 0,16):
- SPV lado afecto seguimiento (p-valor 0.00): la SPV de los pacientes del grupo A desciende significativamente, mientras que la del grupo B es similar a la que teníamos a los 6 meses de aplicada la GIT.
- SPV lado sano seguimiento (p-valor 0.00): ocurre igual que con la variable anterior, ya que, como hemos visto, da igual el lado estimulado porque el nistagmo generado con el VIN es el correspondiente al del lado lesionado.

- Modificación de la SPV lado afecto y lado sano (p-valor 0,00): en el grupo no hay modificación (0%), mientras que en el grupo A, como ha habido una disminución de esta variable en este grupo de pacientes respecto al inicio del seguimiento, presenta una modificación del 40%. No importa el lado estimulado, ya que, como hemos dicho, con el VIN se estimula todo el laberinto a la vez y se genera un nistagmo correspondiente al lado lesionado independientemente de dónde coloquemos la vibración.
- Índice PR a los 6 meses (p-valor 0.00) y en el seguimiento (p-valor 0.00): vemos que el grupo B presenta mayor agrupación de sacadas que el grupo A al inicio del seguimiento pero posteriormente ocurre al revés, debido a la recuperación de función vestibular en el grupo A.
- PTA a los 6 meses (p-valor 0.08) y PTA en el seguimiento (p-valor 0.01): la diferencia entre grupos es similar en ambas mediciones, la significación puede deberse a que durante el seguimiento se hace algo mayor la diferencia en la PTA de ambos grupos.
- Duración de la enfermedad previa GIT: vemos que los pacientes que vuelven a tener crisis, presentar una menor duración de enfermedad previa. Es decir, se habían seguido durante menos tiempo y se había decidido colocar la GIT antes que en el grupo que después no vuelve a presentar crisis. Esto puede indicarnos que estamos ante formas más agresivas de la enfermedad, que hacen que vuelvan a tener crisis después de aplicada la GIT o bien, que los pacientes que se han seguido durante más tiempo, aunque luego se les aplique la GIT, se han adaptado mejor a la enfermedad y han desarrollado mecanismos de compensación vestibular mejores.

Crisis de vértigo tras GIT			
	SÍ (n=18) (Grupo A)	NO (n=70) (Grupo B)	p-Valor
Género (1=H, 2=M)	1,5 (H=9, M=9)	1,6 (H=31, M=39)	0,79
Edad	54,56±10	59,74±12	0,10
Lado (1=D, 2=I)	1,6 (D=7, I=11)	1,5 (D=35, I=35)	0,43
Tratamiento previo con CCIT (1= YES, 2=NO)	1,1 (Sí=16, No=2)	1,2 (Sí=53, No=17)	0,33
Crisis de Tumarkin (1= YES, 2=NO)	1,8 (Sí=2 No=16)	1,8 (Sí=8, No=62)	1
Número de inyecciones de GIT	2,4±1	1,90±0,9	0,05

Ganancia lado afecto a los 6 meses	,5939±0,05	,5210±0,08	0,00
Ganancia lado sano a los 6 meses	,8683±0,03	,8519±0,04	0,16
Diferencia entre ganancias a los 6 meses	,2744±0,06	,3309±0,07	0,00
Nistagmo espontáneo a los 6 meses	,461±0,04	,549±0,05	0,54
SPV VIN lado afecto a los 6 meses	9,011±2,8	9,627±2,4	0,48
SPV VIN lado sano a los 6 meses	7,7222±2,6	8,1257±3	0,60
Ganancia lado afecto en seguimiento	,7156±0,05	,5146±0,07	0,00
Ganancia lado sano en seguimiento	,8739±0,02	,8589±0,04	0,13
Diferencia entre ganancias en seguimiento	,1583±0,06	,3443±0,06	0,00
Nistagmo espontáneo en seguimiento	,4778±0,5	,3157±0,4	0,15
SPV VIN lado afecto en seguimiento	5,5000±1,7	9,6043±3,1	0,00
SPV VIN lado sano en seguimiento	4,5889±1,5	8,1429±2,9	0,00
Modificación de la SPV lado afecto (%)	37,9020±12	-,8183±5	0,00
Modificación de la SPV lado sano (%)	38,9884±13	-1,2645±9	0,00
Índice PR a los 6 meses	41,7222±10	54,7429±11	0,00
Índice PR en seguimiento	68,7778±8	41,6571±9	0,00
PTA a los 6 meses	40,9444±8	45,2429±6	0,08

PTA en seguimiento	40,8889±4	46,2429±5	0,01
Duración de la enfermedad previamente a la GIT (meses)	34,1	53,5	0,00

Tabla 17: Estudio descriptivo de la muestra. D=derecho. I=izquierdo. M=Mujer. H=Hombre. Resultados en media±desviación estándar (DS).

Se observa que, dentro de los pacientes que vuelven a sufrir ataques de vértigo, en 15 de 18 pacientes se recupera la ganancia del oído afectado, y en los 18 la SPV del VIN se vuelve más lenta. En el grupo de pacientes que no vuelve a tener crisis, en ninguno de los 70 pacientes se recupera la ganancia del oído afectado y en ninguno disminuye la SPV (gráfico 12).

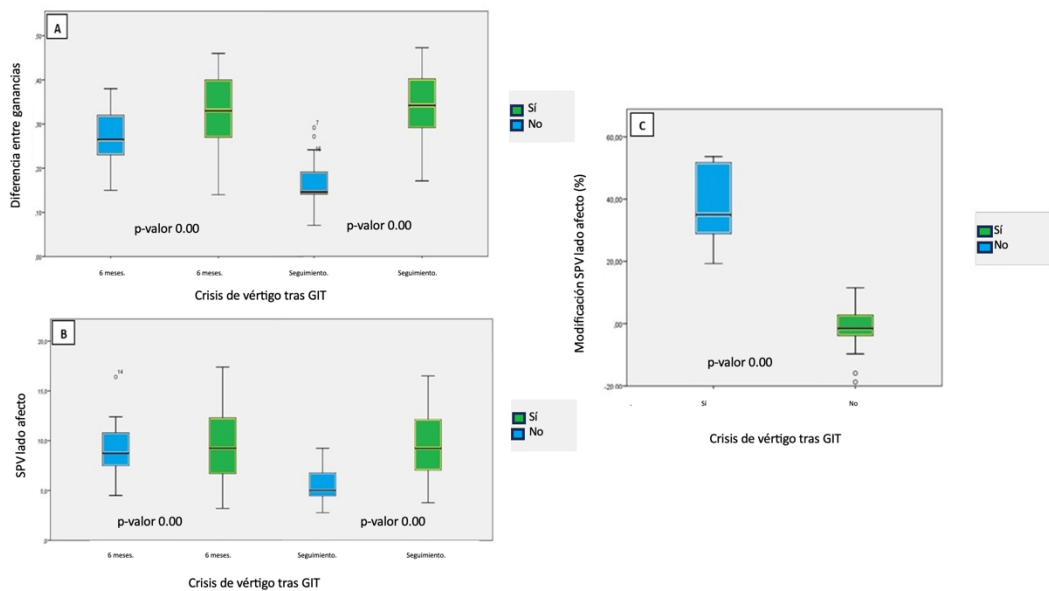


Gráfico 12: Diagrama de cajas y bigotes. Observamos que en el grupo B (verde), la ganancia en el lado afecto no se modificó durante el seguimiento (gráfico A), así como la SPV (B) y el porcentaje de modificación de la SPV (C) que es próximo a 0. Sin embargo, en el grupo A (azul). La SPV disminuye cerca de un 37% (C), la ganancia en lado afecto se recupera (A) y la SPV disminuye (B) (p valor<0.05).

5.2.1.2 Correlación

El análisis de correlación (gráfico 13) muestra:

- Entre la modificación de la SPV del oído enfermo durante el seguimiento y la ganancia del oído enfermo (gráfico X): Se observa una correlación positiva con coeficiente de correlación de Pearson de 0.6 y p-valor=0.000.
- Entre la diferencia entre ganancias entre oído sano y enfermo durante el seguimiento y la modificación de la SPV (gráfico X), obteniendo significación estadística (p valor 0.000) con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.7. Se realiza un modelo de regresión lineal entre estas variables, mostrando una relación lineal positiva.
- Entre la SPV y su modificación con el PR, lo que muestra una relación lineal progresiva con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.6 (p-valor 0.000).

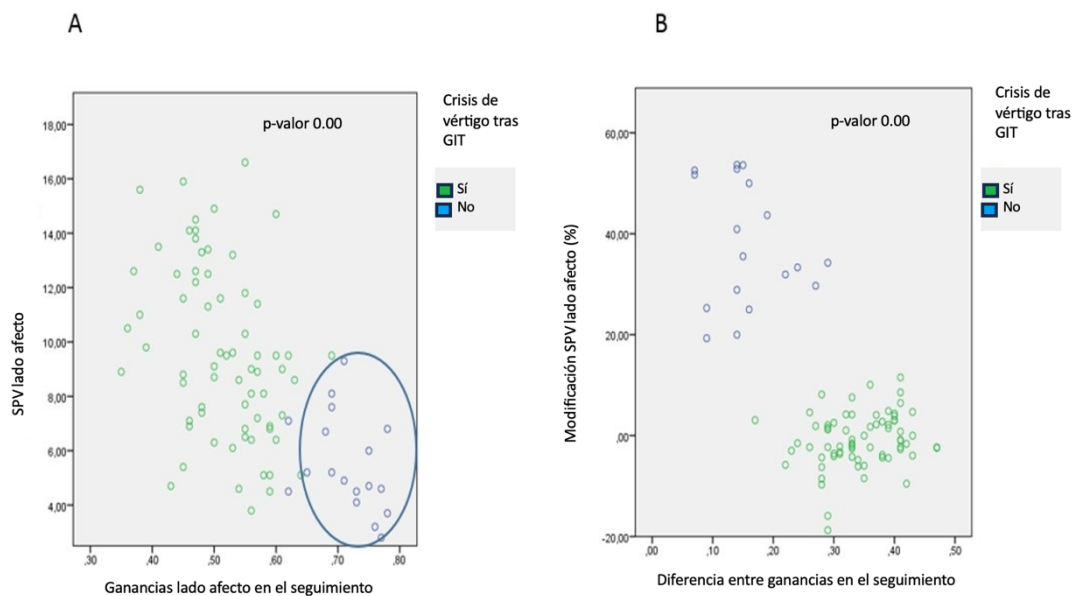


Gráfico 13: Grupo A: Podemos observar que a medida que aumenta la ganancia en el oído enfermo, disminuye la SPV (cuadrante inferior derecho, ocupado principalmente por puntos azules), mostrando correlación entre la SPV y la ganancia del lado afectado durante el seguimiento (después de la GIT). Coeficiente de correlación de Pearson = 0,6; valor p = 0,000. Grupo B: En el grupo azul, a medida que se recuperó la ganancia en el oído enfermo y por lo tanto la diferencia entre las ganancias entre ambos lados se hizo menor, la SPV presentó un mayor porcentaje de modificación, es decir, se volvió más lenta con respecto a la SPV precrisis. En el grupo verde no se modificó la SPV. Coeficiente de correlación de Pearson = 0,7; valor p = 0,000.

La regresión logística muestra la relación entre la presencia de crisis de vértigo una vez aplicada la GIT y: la SPV del lado afecto, la modificación de SPV, la ganancia lado afecto y la diferencia entre ganancias en la que se observa una relación estadísticamente significativa con un p-valor < al 0.01 para todas las variables citadas con la presencia de crisis tras la GIT.

5.2.2 ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA.

Se realiza un estudio de supervivencia de Kaplan Meier, estudiando como evento la presencia de crisis una vez aplicada la GIT.

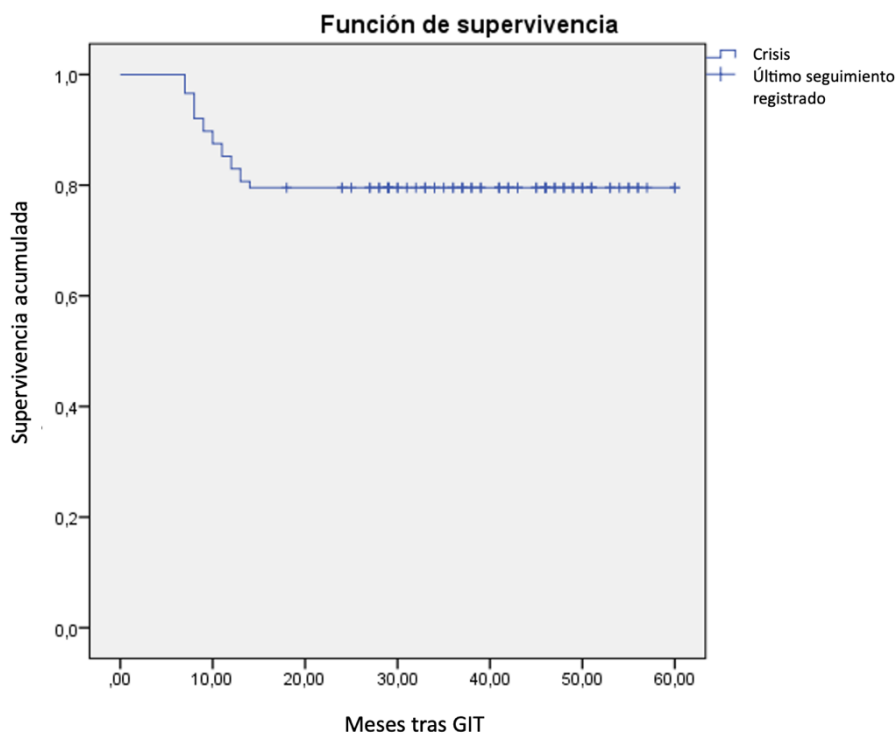


Gráfico 14: representación gráfica del estudio de Kaplan Meier.

El tiempo medio libre de crisis tras la GIT es de 49 meses, con una desviación estándar de 2, y un intervalo de confianza al 95% de 45-53. Este análisis quiere decir que la probabilidad de no presentar crisis de vértigo a los 49 meses tras la GIT es del 79,5%. En todos los pacientes que vuelven a tener crisis, el evento sucede antes de los 14 meses tras las GIT.

6. DISCUSIÓN

6.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Hasta donde hoy conocemos, el tratamiento de la EM no es curativo, y su objetivo es fundamentalmente minimizar los síntomas y, sobre todo, disminuir o eliminar las crisis de vértigo. Los pacientes refractarios al tratamiento médico convencional (diuréticos, betahistina, estilo de vida, alimentación...) pueden recibir tratamiento intratimpánico, estimándose que un 5-25% terminarán recibéndolo (Nevoux et al, 2018). Uno de los tratamientos intratimpánicos utilizados es la GIT que provoca un daño vestibular cuyo máximo nivel ototóxico se sitúa a las 4 semanas desde la inyección y que se hace estable a partir de los 6 meses (Martín Sanz et al, 2018).

6.1.1 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

6.1.1.1 Edad

Los pacientes con EM habitualmente comienzan con síntomas entre la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque pueden comenzar a cualquier edad. El diagnóstico definitivo suele realizarse entre la cuarta y la sexta década de la vida (Van Esch et al, 2022). En nuestro estudio se obtiene una media de 57 años, 55 años en el grupo A y 59 en el grupo B. No se encuentran diferencias significativas en cuanto a la edad ($p > 0.05$).

6.1.1.2 Género

En nuestra muestra, tenemos un total de 40 hombres y de 48 mujeres. En la EM se sitúan las cifras en un predominio del aproximadamente 65% de mujeres frente a hombres. A pesar de que en nuestra muestra se observa esta tendencia, el género tampoco fue una variable significativa en nuestro estudio ($p > 0.05$) (Morales et al, 2003).

Se ha relacionado que la función vestibular en mujeres postmenopáusicas con EM tiene menores niveles de estrógenos, lo que produciría alteraciones en la circulación del oído interno y predisposición a desarrollar EM (Jian et al, 2018).

6.1.1.3 Lateralidad

En la literatura está descrito que el lado más afectado en la EM es el izquierdo (Lee et al, 1995). En nuestra muestra, no hay significación estadística para esta variable. Un

total de 42 pacientes estaban afectados del lado derecho y 46 del izquierdo siendo aproximadamente la misma proporción en el grupo A y en el B ($p > 0.05$).

6.1.1.4 Crisis de Tumarkin

Aproximadamente un 8% de pacientes afectados de EM presentan este tipo de crisis, siendo la GIT un tratamiento adecuado para ellos (Viana et al, 2014). Solamente 10 de 88 pacientes en nuestra muestra habían presentado crisis de Tumarkin, siendo la proporción similar para ambos grupos, por lo que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Los pacientes que sufren crisis de Tumarkin han demostrado tener peores niveles auditivos en términos de PTA que los que no en algunos estudios. Estas crisis son súbitas y dado su peligro, requieren un tratamiento efectivo y un control rápido de las mismas. Hasta el 93% de pacientes que sufren estas crisis se controlan con GIT, siendo este el tratamiento indicado en caso de presentarse estas crisis. Otros tratamientos destructivos como la neurectomía vestibular o la laberintectomía se prefieren dejar para una posterior línea de tratamiento (Wu et al, 2019).

Amirraghi et al., (2019) realizan un estudio con el objetivo de determinar el impacto de la GIT preoperatoria en la recuperación de pacientes sometidos a resección translaberíntica de schwannomas vestibulares. Este estudio prospectivo de casos y controles incluyó a ocho pacientes sometidos a laberintectomía quirúrgica, divididos en dos grupos: cuatro pacientes que recibieron GIT preoperatoria y cuatro pacientes que no la recibieron. Se evaluaron las respuestas postoperatorias mediante vHIT y la duración de ingreso. La duración promedio de la estadía fue más corta para los pacientes que recibieron gentamicina intratimpánica (6,75 días; rango, 6 a 7 días) que para aquellos que no la recibieron (9,5 días; rango, 8 a 11 días) ($p = 0,0073$). Además, el grupo de gentamicina tuvo respuestas postoperatorias normales a la prueba de impulso cefálico en video en el oído contralateral, mientras que el grupo sin gentamicina no las tuvo. Concluyen que la GIT preoperatoria mejora la recuperación tras la resección del schwannoma vestibular, eliminando, según el vHIT, el impacto de la laberintectomía sobre el laberinto contralateral.

Un estudio llevado a cabo por Kontorinis et al., (2019) comparó los resultados de GIT versus laberintectomía, mide también la respuesta de cada canal semicircular individual a cada aplicación de GIT. Se trata de un estudio observacional de 13 pacientes con patología vestibular unilateral que se organizaron en dos grupos, el grupo 1 (siete pacientes) que recibió GIT y el grupo 2 que se trató con laberintectomía (seis pacientes). A todos los pacientes se les realizó un vHIT de seis canales en intervalos de tiempo predeterminados. A los pacientes que recibieron GIT se les realizaron pruebas adicionales de 3 a 5 días después de cada inyección registrando la respuesta de cada canal hasta que todos estaban afectados. Registraron las ganancias del reflejo vestibular-ocular y la presencia de sacadas para cada canal. Las ganancias ipsilaterales posteriores al tratamiento fueron anormales. Ningún paciente del grupo de gentamicina desarrolló respuestas contralaterales anormales, mientras que los pacientes sometidos a laberintectomía tuvieron respuestas contralaterales anormales de al menos un canal, incluso varios meses después del tratamiento. Finalmente, el canal semicircular lateral fue el primero afectado por la GIT, seguido del canal posterior y el canal superior fue el último en ser ablacionado. En este estudio, la laberintectomía tuvo un impacto en las respuestas registradas del oído contralateral, mientras que la GIT eliminó la función laberíntica ipsilateral sin afectar las respuestas contralaterales, posiblemente debido a un impacto más leve y gradual.

Algunos autores han propuesto iniciar el tratamiento de estas crisis con CCIT primero, pero los pacientes con estas crisis suelen ser pacientes con mayor tiempo evolutivo de la EM, peores niveles audiométricos, un grado mayor de HE por lo que se prefiere comenzar directamente con GIT porque es más efectivo, agresivo y seguro para unas crisis tan peligrosas y que consiguen controlarse con una sola dosis, que no afecta a la audición (Wu et al, 2019).

6.1.2 TRATAMIENTO IT

La primera vez que se utilizó un tratamiento ablativo con ototóxicos fue en 1957 por Schuknecht. Utilizó estreptomina, que consiguió controlar las crisis de vértigo, pero en el 62% de los pacientes empeoró la audición. El daño coclear se produce por la presencia del grupo amino libre (-NH²) (más presente en neomicina, kanamicina y amikacina) que tiene cada molécula, en cambio, la vestibulotoxicidad se produce por el grupo metilamino libre (-NHCH³) (en la estreptomina, gentamicina y tobramicina). Se consideran altas dosis de GIT cuando hablamos de una concentración mayor a 25mg/mL lo que requeriría menos inyecciones, pero presumiblemente afectaría más a la audición (Rutka, 2019).

El uso de la GIT es un tratamiento efectivo que produce un grado variable de ablación de la función vestibular, con una eficacia estimada para la reducción de las crisis de vértigo de un 60-90% de los casos, con una desaparición completa en el 45-54% (Wu et al, 2021), siendo del 79% para nuestra muestra. Aunque es un tratamiento eficaz para la ablación de la función vestibular, desafortunadamente, no podemos predecir la cantidad de daño que también puede producir a nivel coclear.

Hay varios protocolos descritos con el objetivo de conseguir el mayor control de la función vestibular con el menor daño auditivo, para lo que se ha propuesto la utilización de menores dosis e inyecciones de GIT con intervalos de tiempo mayores entre inyecciones, para así evitar el efecto acumulativo de la dosis. Con este tipo de protocolos, que consideran una sola dosis con posteriores inyecciones a demanda, se ha descrito un 80-90% de disminución de crisis, con una desaparición completa de las mismas en el 45-54% (Wegman-Vicuña et al, 2022). Se han propuesto marcadores que tratan de tener una referencia de manera objetiva en estas modalidades de tratamiento acerca del control de las crisis, incluyendo entre ellos los cambios en el nistagmo espontáneo o tras agitación cefálica, o la disminución del VOR, como por ejemplo, que la reducción del VOR sea del 17.8% o tener una asimetría tras tratamiento de al menos el 7% en el CSH (Marques et al, 2015), sin embargo, aún no tenemos consenso para conocer la dosis y concentración óptimas de GIT.

6.1.2.1 Duración de la enfermedad previo tratamiento con GIT

En el grupo A la duración media son 34 meses de media hasta el uso de la GIT y en grupo B es de 53 meses. La significación de esta variable puede indicarnos que el hecho de que se iniciara después el tratamiento con GIT en los pacientes que no vuelven a tener crisis tengan una evolución más favorable de la enfermedad. Dado que el tratamiento con GIT se decide en base a cada paciente y la evolución clínica de la enfermedad (Patel et al, 2016) el hecho de poner la GIT antes en los pacientes del grupo A puede deberse a formas más agresivas de la misma.

6.1.2.2 Uso de CCIT previo a GIT

En el grupo A, 16 pacientes habían sido tratados previamente con CCIT, frente a 2 que no lo habían sido (89% sí tratados con CCIT, 11% no). En el grupo B son 53 frente a 17 (75% sí, 25% no). Esta variable no es significativa en el estudio realizado ($p > 0.05$), sin embargo, se observa un mayor porcentaje de tratados en el grupo A con CCIT previo. Esto podría hacernos plantear que este grupo de pacientes, como hemos insinuado antes, tiene formas más agresivas de la EM, por lo que hemos necesitado utilizar dichos corticoides o bien, que este grupo es menos respondedor a los mismos, por lo que acaban necesitando GIT con mayor frecuencia. También podría tratarse de pacientes en los que antes de utilizar un último recurso como la GIT, preferimos el uso de CCIT y esperar evolución, dado el carácter recurrente y la naturaleza imprevisible de la EM. El curso natural de la EM obstaculiza a menudo los estudios que evalúan la eficacia de los distintos tratamientos ya que los síntomas se vuelven menos severos e incluso pueden desaparecer, por lo que inicialmente se prefieren tratamientos conservadores (Silverstein et al, 2018).

Ambos tratamientos, GIT y CCIT, han demostrado ser efectivos para la EM refractaria, pero todavía no existen protocolos o guías clínicas universales que describan cuál es el fármaco de elección (Patel et al, 2016).

Una revisión sistemática y metanálisis realizados concluyen que la GIT es el mejor tratamiento para el control de crisis de vértigo aunque pueda tener efectos perjudiciales sobre la audición. Se describe que el tratamiento más ideal para mejorar las crisis y además conservar audición es el CCIT junto una dosis elevada de betahistina, aunque esta superioridad respecto a la betahistina no está comprobada. Por ello concluyen que

en la escalada de tratamiento en la EM con el objetivo de controlar las crisis, lo ideal es comenzar por betahistina, posteriormente utilizar CCIT y finalmente GIT (Ahmadzai et al, 2020). Un metanálisis, concluye que la GIT es 3.08 veces superior al CCIT en el control de las crisis (Jiang et al, 2021).

6.1.2.3 Número de inyecciones de GIT

En el grupo A se utilizaron 2.4 inyecciones de media por tanda de tratamiento y en el B 1,9. Esta variable no es significativa ($p > 0.05$), aunque observamos que es ligeramente superior el número de inyecciones utilizadas en el grupo A.

Un estudio realizado por Nguyen et al., (2009) concluye que un 54% de pacientes responde al tratamiento con una sola tanda de inyecciones con GIT, que la probabilidad de tener que administrar nuevas tandas aumentaba con cada tanda adicional y que se recomiendan hasta un máximo de 4 series. Para otros autores el porcentaje asciende a casi un 90% de respondedores tras una sola tanda (Quagliari et al, 2013). Por otra parte, sabemos que la medición de la ganancia tras la primera inyección no da información pronóstica sobre si se necesitarán más inyecciones, es decir, una mayor disminución de ganancia puede predecir menores nuevos ataques de vértigo, pero no si será necesario administrar nuevas dosis de GIT (Büki y Jünger, 2018).

La necesidad de más de una inyección intratimpánica puede deberse a factores anatómicos que obstruyan la membrana redonda u oculten el acueducto coclear. Las ganancias medias del VOR de los canales horizontal y posterior tras aplicar GIT están más afectas tal vez porque su ampolla está más proximal a la ventana redonda que la del canal anterior. Si el paciente está en posición supina con la cabeza ligeramente inclinada hacia abajo y hacia el lado contralateral, la gentamicina penetra la ventana redonda por gravedad (Lee, Kim. 2020). Los canales anterior y horizontal del CSC están inervados por la rama superior del nervio vestibular y la rama inferior está separada anatómicamente de ellos. Comparando esto con el efecto de la gentamicina hay una diferencia: el efecto en el canal horizontal se correlacionó mejor con el canal posterior, el canal anterior mostró sólo una correlación más vaga. Se especula que esto refleja la proximidad anatómica de las ampollas del canal horizontal e inferior a la ventana redonda; La ampolla del canal anterior está más alejada de la ventana redonda (Lee et al, 2007).

6.2 VIN y VHIT

Sabemos que la restauración de la función vestibular tras haberse producido un daño tóxico puede observarse debido a la recuperación de ganancias medidas en el vHIT, lo que hace que al reestablecerse la función en el oído afecto, puedan volver a producirse crisis de vértigo. Además, está demostrado que existe correlación entre la SPV del VIN y la recuperación de ganancia en el oído afectado por GIT medidas por vHIT (Batuecas Caletro et al, 2020).

6.2.1 VIN

La evaluación del VIN es una prueba clínica fácil de realizar en la que la aplicación de un vibrador a una frecuencia de 100 Hz y una intensidad moderada (aproximadamente la fuerza de un masajeador corporal) en cualquiera de los mastoides de un paciente con una pérdida vestibular unilateral total provoca un nistagmo, principalmente horizontal, con fases rápidas clínicamente evidentes que se alejan del lado afectado y cuya velocidad aproximada es 10°/s (Dumas et al, 2007).

En pacientes afectados por EM se ha estudiado que la dirección del VIN no es similar a otros déficits unilaterales como la neuritis vestibular o el schwannoma vestibular (Vargas Gamarra et al, 2017) (figura 33) lo que podría ser debido a la dinamicidad de las fases de la EM (Lee et al, 2015), ya que se han observado cambios en la dirección del VIN en pacientes con esta enfermedad (Lee et al, 2007) y que en aproximadamente un 20% genera un VIN hacia el oído afecto (Hong et al, 2007).

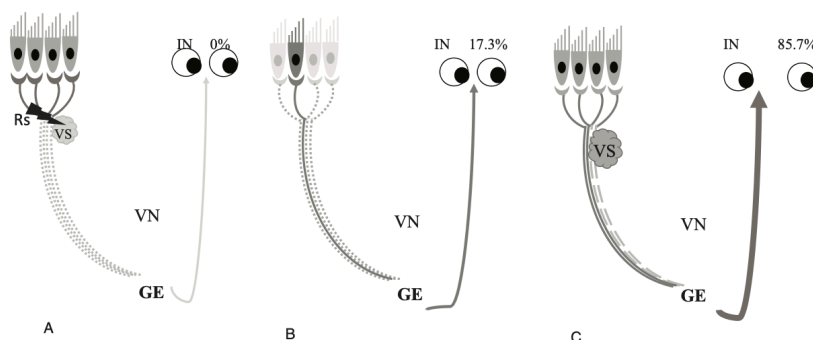


Figura 33: Mecanismo de generación del nistagmo ipsilesional (IN). GE; estimador de gravedad. A: sujetos con SV radiados, las líneas de puntos reflejan que la señal no se transmite al Núcleo Vestibular (VN). B: sujetos con pérdida de células ciliadas por EM que generan una

señal disminuida al VN. C: sujetos afectados de SV que comprime el nervio resultando en una transmisión anormal del estímulo. Vargas Gamarra et al, 2017.

En nuestro estudio se observa que la SPV inicial en ambos grupos de pacientes es bastante similar (9,01 °/s en el grupo A y 9,62 °/s en el grupo B) vemos ausencia de significación estadística para esta variable al inicio del seguimiento, lo cual tiene sentido tras seis meses de haber sido aplicada la GIT. Como el lado estimulado es indiferente, ya que la vibración activa todo el laberinto a la vez, la medición en el lado sano es bastante similar y por tanto, siguiendo el mismo razonamiento, tampoco hay significación estadística al medir la SPV del lado sano ($p > 0.05$).

Por el contrario, vemos que la SPV final medida en el seguimiento sí presenta significación estadística, tanto para el oído enfermo como el sano (siguiendo el razonamiento ya expuesto). Vemos que el grupo A la velocidad ha disminuido significativamente (5,5 °/s) frente al grupo B en el que es aproximadamente igual a la del inicio del seguimiento. Es decir, la SPV se ha modificado en casi un 40% en los pacientes del grupo A y aproximadamente un 0% en el grupo B ($p < 0.05$).

Lo reseñable de este hallazgo, es que esto ha ocurrido en todos los pacientes que volvieron a presentar crisis de vértigo.

6.2.2 VHIT

Los resultados obtenidos en el presente estudio corroboran la reducción de las ganancias medidas en el vHIT una vez inyectada la gentamicina, así como la relación entre la recuperación de la ganancia y el aumento de la puntuación PR en el lado afectado y la recurrencia de los ataques de vértigo. La puntuación PR aumenta cuando los pacientes tienen sacadas no agrupadas, indicando descompensación vestibular en el grupo que vuelve a tener ataques de vértigo, mientras que en el otro grupo esta puntuación disminuye, mostrando compensación vestibular y menor probabilidad de recurrencia de ataques de vértigo (Rey Martínez et al, 2015). Según estudios anteriores, la frecuencia de crisis recurrentes es significativamente menor si la ganancia del VOR se ha reducido menos del 33% respecto al valor basal tras la primera aplicación de GIT (Miller et al, 2014), lo que indica la importancia de monitorizar los cambios en el VOR en pacientes tratados con GIT. El vHIT es una herramienta útil y sencilla para este fin.

Si un paciente con EM definitiva muestra un VOR elevado tras una dosis de GIT, sabemos que el paciente muy probablemente tendrá peor control de las crisis de vértigo y que seguramente necesita una nueva dosis de GIT (Lee et al, 2020). Las diferencias en el VOR del canal horizontal y posterior son mayores que las del anterior, lo que refleja la diferencia anatómica de los canales, ya que el canal anterior está más lejos de la ventana redonda (Lee et al, 2020).

Por el contrario, varios estudios han confirmado la existencia de regeneración vestibular espontánea tras daño ototóxico en mamíferos (Cotanche et al, 1994) y estudios histológicos han demostrado regeneración espontánea de células ciliadas tras GIT (Bremer et al, 2014).

Se ha demostrado que, si la diferencia de ganancia del VOR del canal horizontal es relativamente baja tras la GIT inicial, el paciente podría tener un mal control del vértigo (Lee et al, 2020).

En nuestros resultados se ha observado que la ganancia del oído afecto y la diferencia entre ganancias (oído sano – oído afecto) al inicio del seguimiento ya presentaba significación estadística, sin significación para el oído sano. En el grupo A la ganancia media era de 0,59 y en el B de 0,52 en el oído sano. La diferencia entre ganancias es de 0,27 en el grupo A y de 0,33 en el grupo B. Es decir, en el oído afecto la ganancia es ligeramente superior en el grupo que vuelve a presentar crisis al inicio del seguimiento, estaba ya más elevada el inicio del seguimiento.

Al final del seguimiento, tenemos significación en las mismas variables, pero observándose que apenas ha cambiado el valor en el caso del grupo B (0,51 en el oído afecto y 0,34 la diferencia entre ganancias) y que ha aumentado significativamente la ganancia del oído afecto (0,71, con una diferencia entre ganancias de 0,15). Es decir, la ganancia en el oído tratado con GIT en el grupo que vuelve a presentar crisis se aproxima al valor de un oído sano ($p < 0.05$).

Respecto al índice PR, se observa que en el grupo A el valor inicial es más pequeño (41,72) significativamente que en el grupo B (54,74) y que, tras el seguimiento, por el contrario es mayor (68,77 frente a 41,65) ($p = 0.00$). Es decir, es otro valor que nos está

indicando restauración de función vestibular en los pacientes que vuelven a presentar crisis.

Hemos visto, entonces, que el VIN es el test más sensible para detectar alteraciones de equilibrio en el periodo entre crisis y que en el caso de pacientes tratados con GIT puede evaluar la respuesta al tratamiento. Ciacca et al., (2023) realizan un estudio cuyo objetivo es valorar si el VIN puede ser útil para decidir si administrar GIT en pacientes que no responden a tratamiento médico. El principal hallazgo de este estudio está representado por la mayor incidencia de alteraciones vestibulares identificadas por el VIN durante los controles, en pacientes con EM tratados con GIT que, al final del seguimiento, necesitaron inyección intratimpánica de gentamicina. En particular, en estos pacientes se expresan con mayor frecuencia respuestas de tipo excitador. En la fase irritativa, la enfermedad puede mejorar la respuesta de las neuronas aferentes, lo que provoca un desequilibrio en la actividad neuronal entre los dos núcleos vestibulares y, por lo tanto, da como resultado un nistagmo que late hacia el lado afectado. Concluyen que el hallazgo de un patrón de respuesta oculomotora de tipo excitador durante el VIN realizado en el seguimiento previo a la administración de gentamicina proporciona información útil para definir a los pacientes candidatos a este tratamiento.

6.2.3 VIN VS VHIT

En nuestro estudio hemos partido de una muestra de 88 pacientes con EM tratados con GIT en los que, tras seis meses desde la aplicación de la GIT sin haber presentado crisis, se les monitoriza el VOR mediante VIN y vHIT en cada consulta y se registra si vuelven a presentar crisis. Obtenemos 18 pacientes que vuelven a presentar crisis y 70 que no. De ellos observamos que en los pacientes que no vuelven a tener crisis no hay cambios en los valores de las ganancias o la SPV, sin embargo, en los que vuelven a tener crisis se observa en el 88% una recuperación de ganancias en el vHIT en el oído afecto, y en el 100% una disminución de la SPV del VIN en el oído afecto.

La correlación entre los valores de SPV del VIN y la diferencia entre las ganancias (lado sano-lado afectado) medidas en el vHIT se ha descrito previamente (Batuecas Caletrío et al, 2020). En pacientes con déficit vestibular unilateral, la sensibilidad de la

prueba es del 98%, siendo negativa en pacientes con hipoexcitabilidad del lado sano medida mediante el test calórico (Dumas et al, 2008).

Los hallazgos de nuestro estudio son consistentes con los descritos previamente, pero también encontramos que la monitorización de la SPV en la VIN puede ser tan o más útil como la medición de las ganancias del VOR con vHIT, porque los pacientes con EM tratados con GIT que experimentaron nuevas crisis de vértigo habían recuperado la ganancia en el oído afectado en 15/18 casos, mientras que la SPV de la VIN había disminuido antes de la crisis en los 18 casos, lo que podría indicar que el VIN tiene más sensibilidad y es bastante valiosa para su uso en la expectativa de recurrencia del ataque de vértigo en la enfermedad de Menière después de ser tratados con ITG.

Un hecho de que el VIN pueda tener más sensibilidad que la vHIT para las crisis de vértigo en estos pacientes puede explicarse por el hecho de que la gentamicina tiene predilección por las células ciliadas de tipo 1, que son las estimuladas por el VIN (Mantokoudis et al, 2015).

6.2.3.1 Las células ciliadas y el VIN

Muchas neuronas aferentes otolíticas primarias de la mácula utricular o sacular con descarga irregular en reposo pueden activarse a baja intensidad mediante una gama completa de frecuencias BCV desde menos de 100 Hz hasta 2000 Hz, con un umbral muy bajo de aproximadamente 0,02 g de pico a pico a 500 Hz (Curthoys, Volovic et al, 2016). Cuando se activan, las células muestran un bloqueo de fase del potencial de acción en ciclos individuales de onda del estímulo, similar al que se encuentra en las aferencias auditivas (Rose et al, 1967). A altas frecuencias, las neuronas no se activan en cada ciclo, pero cada potencial de acción tiene un bloqueo de fase de aproximadamente el mismo ángulo de fase del estímulo de vibración, por lo que cada ciclo de la forma de onda es el estímulo efectivo para el receptor/aferente vestibular. Por el contrario, las neuronas CSC horizontales irregulares no se activan ni siquiera con BCV de alta intensidad (>2 g p-p) de 500 Hz. Sin embargo, a medida que la frecuencia disminuye a alrededor de 100 Hz, estas neuronas irregulares del canal semicircular horizontal y anterior muestran activación con disparo en fase bloqueada a 100 Hz de vibración y hasta aproximadamente 200 a 300 Hz, pero no hay activación a frecuencias más altas (Curthoys, Kim et al, 2006).

Un sujeto sano no muestra VIN porque ambos laberintos se activan a la misma vez, el bloqueo de fase ocurre a la vez en ambos nervios vestibulares. En pacientes con una pérdida unilateral vestibular, las neuronas irregulares del CSH en el lado sano se activarán y aumentarán el disparo neural aferente, impulso que no se cancela por el lado enfermo, que no se activa, lo que resulta en la generación de un nistagmo horizontal que bate al lado sano. Esto mismo ocurre también en el resto de canales. Este mecanismo no activa los mecanismos de la cúpula del canal. La ausencia de cualquier evidencia de almacenamiento de velocidad puede deberse a la activación otolítica simultánea que "descarga" cualquier nistagmo inducido por el canal ("descarga por inclinación"). A 100 Hz en laberintos normales se activan tanto las fibras irregulares del canal como las otolíticas. Sin embargo, se requiere una intensidad de estímulo más baja (en g) para provocar respuestas de las estructuras otolíticas que de los canales. Para frecuencias de 500 Hz o superiores, sólo se activan las aferencias otolíticas de la región de la estriola de la mácula utricular o sacular.

El nistagmo inducido por vibración requiere no sólo la integridad del órgano terminal periférico (células ciliadas del oído interno tipo I), neuronas aferentes con descargas irregulares y la integración en el núcleo vestibular para la producción de la fase lenta, sino también estructuras del tronco encefálico para restaurar la posición de los ojos mediante fases rápidas (formación de retícula pontina) (Curthoys, Volovic et al, 2013)

Los registros aferentes vestibulares en cobayas han demostrado que la vibración a 100 Hz es un estímulo eficaz que activa los canales semicirculares y los otolitos con descargas irregulares en reposo. Estas descargas se consideran "irregulares" porque en estas neuronas, el intervalo entre potenciales de acción en ausencia de estimulación, es decir, la descarga en reposo, es variable. Estas aferencias irregulares inervan receptores de tipo I en forma de ánfora en la cresta crista o striola de las máculas otolíticas (Fernández et al, 1990).

Qian et al., (2021) combinaron in vivo dos marcadores de anticuerpos y demostraron que, en todas las subdivisiones de la mácula utricular, las células ciliadas de tipo I (HC-I) mostraban una mayor capacidad de captación de gentamicina que las células ciliadas de tipo II (HC-II). Esta observación está en consonancia con hallazgos anteriores según los

cuales las HC-I son la diana principal de la gentamicina y son más vulnerables a ésta que las células ciliadas de tipo II (Lyford et al, 2007).

Existen varias explicaciones para la mayor acumulación de gentamicina in vivo en la HC-I en comparación con la HC-II. En primer lugar, el desarrollo de la HC-I precede al del HC-II (McInturff et al, 2018). Por lo tanto, es probable que los mecanismos de captación de gentamicina estén presentes en la HC-I antes de que se desarrollen en la HC-II. En segundo lugar, la gentamicina puede entrar en las células ciliadas a través del canal MET (canal de transducción mecano eléctrica) de los estereocilios (Marcotti et al, 2005) o por endocitosis apical (Hashino et al, 2000). Como los haces ciliados de las HC-I son más voluminosos, proporcionan un mayor número de canales MET, lo que resulta en una mayor corriente de transducción (Denk et al, 2015). En tercer lugar, las HC-I de la crista de los canales semicirculares tienen potenciales de reposo negativos más altos que las HC-II (Chen et al, 2000), lo que conduce a un mayor gradiente electroquímico a través de la membrana apical, que se esperaría que proporcionara una fuerza electromotriz para la entrada de gentamicina en la HC (Marcotti et al, 2005). Por otra parte, la mácula utricular se divide anatómicamente en regiones estriolares y extraestriolares en función de la densidad y la morfología de los HC. En la estriola, las HC están menos densamente empaquetados, con proporcionalmente más HC-I, mientras que el número de ambos tipos de HC es equivalente en la extraestriola (Desai et al, 2005).

Otros análisis (Curthoys, 2002) mostraron una pérdida casi total de células ciliadas de tipo I del 94% en la crista ampullaris del CSL y del 86% en la mácula utricular, con una pérdida insignificante de células ciliadas de tipo II del 4% en la crista ampullaris del CSH y del 6% en la mácula utricular. Hirvonen et al., (2005) adoptaron un modelo de chinchilla y rellenaron con GIT la cavidad timpánica hasta llenarla. El resultado fue una reducción del 57 % de la densidad global de células ciliadas, con una eliminación del 99 % de las células ciliadas de tipo I y del 36 % de las células ciliadas de tipo II.

Por otra parte, las grabaciones de aferentes vestibulares individuales en cobayas han demostrado que la vibración craneal de baja frecuencia (100 Hz) es un estímulo eficaz que activa aquellas neuronas del canal semicircular y del otolito con descarga irregular en reposo. Estas aferentes se denominan "irregulares" porque en estas neuronas el intervalo entre potenciales de acción en ausencia de estimulación (la descarga en

reposo) es variable y por ello se denominan "irregulares". Estas aferentes irregulares inervan los receptores de tipo I con forma de ánfora en la cresta de la crista o en la estriola de las máculas otolíticas (Marques et al, 2018. Lee et al, 2020) y estas aferentes se activan con alta sensibilidad por la vibración de 100 Hz. Por el contrario, otras neuronas aferentes, que sinapsan predominantemente en receptores de tipo II en las laderas de la crista o en la zona extraestriolar de las máculas otolíticas, muestran una descarga regular en reposo, pero tienen una respuesta muy pobre o ausente a la vibración a intensidades clínicamente seguras (Pullens et al, 2011).

6.2.3.2 Función de supervivencia

El estudio de supervivencia realizado muestra el tiempo en meses sin el evento final (crisis de vértigo). Un estudio de supervivencia calcula media y mediana. En nuestro estudio el valor de la mediana representaría el tiempo en el que la probabilidad de no haber presentado crisis es del 50%, y ésta no se calcula, ya que para el fin del estudio, más de la mitad de los pacientes del estudio no habían presentado la crisis. Es decir, los pacientes presentan una media de 49 meses sin crisis de vértigo. En otras palabras, el 79,5% de los pacientes no vuelven a presentar crisis y el tiempo medio libre de crisis tras la GIT es de 49 meses. Este análisis quiere decir que la probabilidad de no presentar crisis de vértigo a los 49 meses tras la GIT es del 79,5%. Por otro lado, observamos que en todos los pacientes que vuelven a tener crisis, el evento sucede antes de los 14 meses tras las GIT.

Se ha descrito que los pacientes que vuelven a presentar crisis, lo hacen en los primeros meses tras tratamiento (Wegman-Vicuña et al, 2021). En nuestro se observa en la curva de supervivencia que el máximo paciente que presenta crisis nuevamente es a los catorce meses.

6.2.3.3 Estimulación

Mientras que con el vHIT se están estimulando solamente los canales semicirculares y que se evalúan por separado, el VIN realiza un estímulo de todo el laberinto y, además de los canales semicirculares, activa las aferencias primarias utriculosaculares (Dumas et al, 2017).

6.3 AUDICIÓN

La progresión de la pérdida de audición en la EM es fluctuante. Suele estabilizarse en torno a frecuencias medias y la mayor pérdida se produce en los primeros diez años, afectándose inicialmente frecuencias graves y posteriormente, las agudas (Huppert et al, 2010).

La GIT es más vestibulotóxica que cocleotóxica, pero también afecta a las funciones cocleares y que afecta sobre todo a frecuencias graves y conversacionales (<1000hz). Se conoce que el lugar en el que más se acumula la GIT es en sáculo y después en la ámpula del CSH y que la menor concentración es en la cóclea (Wu et al, 2021).

Se ha observado que la aplicación de GIT puede afectar a la audición independientemente del número de inyecciones utilizadas, y que los pacientes perciben una mejoría del acúfeno, pero pierden audición en frecuencias graves, sin significación para las agudas (Sam et al, 2016). No obstante, existe controversia respecto al daño ototóxico que la GIT es capaz de producir habiendo autores que concluyen que no hay diferencias mientras que en otros estudios se encuentran diferencias de entre un 3 y un 45% de pacientes tratados que pierden audición.

Algunos autores consideran que el daño es mínimo y que la pérdida de audición alcanza un 20% de pérdida como máximo (Rauch, 2016), otros autores, sin embargo, piensan que el daño sí es considerable (Derebery, 2000). En el metanálisis realizado por Jiang et al., (2021) no se encontraron diferencias significativas antes y después del tratamiento ni con GIT ni con CCIT respecto a la audición (figura 34).

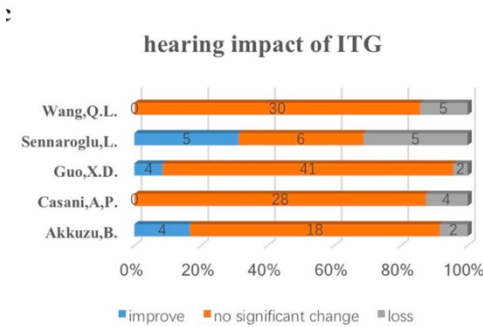
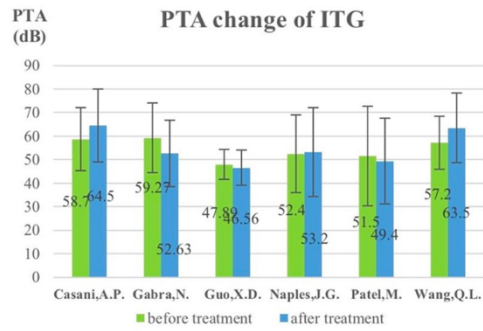


Figura 34: Resultado de Jiang et al, 2021. Metanálisis.

La ototoxicidad es una lesión que se produce en el oído interno que afecta sobre todo a estructuras cocleovestibulares (Steyger et al, 2018). La incidencia de pérdida de audición tras un tratamiento ototóxico oscila entre un 2 y un 25%, un rango amplio debido probablemente a la falta de criterios uniformes de diagnóstico y exploración. En el caso de la toxicidad coclear, se define un estadio inicial, en el que se afectan sobre todo las frecuencias agudas, y uno avanzado en el que el daño es permanente o solo parcialmente reversible, en el que se afectan las frecuencias graves. En concreto, la pérdida de audición tras GIT, se estima en un 16-30% de los casos. La mesa redonda de París de 2018 de expertos en el consenso internacional de la EM (ICON) recomendaron que los pacientes con buena función vestibular en el oído sano deberían ser preferentemente tratados con GIT si ya tenían pérdida de audición del oído enfermo. Se postula que el efecto cocleotóxico de la GIT es inyectándola en intervalos cortos de tiempo, lo que conseguiría altas dosis acumulativas por lo que se plantean protocolos que utilicen menos dosis (Ahmadzai et al, 2020) tal y como observaron Molnàr et al. (2019) concluyendo con su estudio que no hay cambios significativos en la PTA antes y después del tratamiento con dosis bajas de GIT y con mayor intervalo de aplicación.

Scarpa et al. (2019) demostraron utilizando de una a cinco inyecciones de 0.5mL a 40mg/ml que no había diferencias significativas auditivas, con buen control de las crisis y descenso significativo del VOR.

En el estudio realizado por Wu et al. (2021) para comparar el daño tóxico producido por la GIT, se observó que no se modificó la PTA de forma significativa antes y después del tratamiento. Observaron que la PTA sí disminuyó en el oído contralateral, es decir, los pacientes tratados recuperaron audición para las frecuencias graves en el oído sano. También observaron que la PTA tiene tendencia a aumentar en la frecuencia de 8000Hz, hecho que coincide con el estudio de Derebery (2000) que concluye que el daño de la GIT es sobre todo en esta frecuencia y que demostraría que sobre todo la concentración de gentamicina en la cóclea es mayor a nivel basal.

En nuestro estudio se observa que la PTA al inicio del seguimiento es de 40,94 en el grupo A y de 45,24 en el grupo B. Es decir, en el grupo A está menos evolucionada que en el grupo B. Al final del seguimiento es de 40,88 y de 46,24 respectivamente. Al inicio no hay significación estadística ($p=0,08$), pero al final sí ($0,01$). Aunque la diferencia es pequeña, el cambio en significación puede deberse que en el oído afecto en pacientes que no vuelven a tener crisis, se estabiliza el daño coclear al igual que el vestibular, y que podría recuperarse para algunas frecuencias en el caso de los pacientes que vuelvan a presentar crisis.

6.4 IMPORTANCIA DE NUESTRO RESULTADO

Con nuestro estudio se ha corroborado que un VIN positivo (es decir, que genera nistagmo) a 100Hz sugiere asimetría entre los laberintos, con fase rápida alejándose del laberinto hipofuncionante. Además, se comprueba que existe regeneración del sistema vestibular tras haberse aplicado un daño ototóxico que se pone de manifiesto por la restauración vestibular que hace que el paciente vuelva a presentar crisis.

Hemos visto que esta restauración vestibular puede comprobarse bien porque descienden las ganancias medidas en el vHIT o bien porque disminuye la SPV del VIN. De aquí queremos destacar la importancia que tiene monitorizar el reflejo vestibulo ocular (VOR) en este tipo de pacientes.

El hecho de que quizás el VIN sea superior al vHIT para el seguimiento y monitorización de tratamiento en este tipo de pacientes, puede deberse a la fisiopatología explicada sobre el VIN y el vHIT. Por un lado sabemos que las células ciliadas tipo I son las estimuladas por una frecuencia vibratoria de 100 Hz que es la utilizada en el VIN, que éstas células son las más afectadas por la GIT y que son capaces de regenerarse y así se ha demostrado en experimentos en mamíferos. Por otro lado, sabemos que el VIN realiza un estímulo de estas células en todo el laberinto, mientras que con el vHIT solamente evaluamos los canales semicirculares por separado.

Es por todo esto, que en nuestra muestra, todos los pacientes mostraron una disminución de la SPV del VIN y no todos mostraron una recuperación de ganancias en el vHIT y que por ello nos planteemos que el VIN, que es una prueba rápida, sencilla, fácil de realizar y no molesta para el paciente, pueda ser la única prueba utilizada para monitorizar el VOR en este grupo de pacientes.

Hasta donde sabemos, nuestro trabajo es el primero publicado en el que se describe la relación entre la SPV del VIN y la restauración de la función vestibular y, por tanto, la probabilidad de reaparición de crisis de vértigo en pacientes con EM tratados con GIT (Marcos-Alonso et al, 2023).

7. CONCLUSIONES

PRIMERA: En caso de tratamiento con GIT, un VIN positivo a 100 Hz sugiere asimetría entre los dos laberintos, generando un nistagmo con fase rápida alejándose del lado hipofuncionante.

SEGUNDA: El sistema vestibular es capaz de restaurar su función tras haberse aplicado un daño ototóxico, ya que reaparecen las nuevas crisis de vértigo en algunos pacientes.

TERCERA: Se puede observar la restauración del sistema vestibular tras un daño ototóxico monitorizando el VOR mediante vHIT, por aumento de la ganancia del lado afecto, y mediante VIN, por disminución de la SPV.

CUARTA: Todos los pacientes que recuperan la función vestibular del oído afecto muestran una disminución de la SPV, mientras que solamente el 83% muestran recuperación de ganancias en el vHIT.

QUINTA: Dados los resultados, el VIN parece superior al vHIT para monitorizar el seguimiento mediante el VOR de este grupo de pacientes e, incluso, pudiera ser la única utilizada.

SEXTA: La explicación a estos hallazgos reside en las bases neurofisiológicas del VIN y las células ciliadas tipo I ya que: el VIN estimula todo el laberinto, mientras que el vHIT solamente evalúa por separado los CSC; las células ciliadas tipo I son las estimuladas por la vibración a 100 Hz y son las principales captadoras de GIT.

SÉPTIMA: Se describe en este trabajo por primera vez la relación entre la SPV del VIN y la restauración de la función vestibular y, por tanto, la probabilidad de presentar crisis de vértigo de nuevo en pacientes con EM tratados con GIT.

OCTAVA: La GIT es más vestibulotóxica que cocleotóxica, pero también puede afectar a las funciones cocleares y que afecta sobre todo a frecuencias graves y conversacionales (<1000hz).

NOVENA: El 79,5% de los pacientes no vuelven a presentar crisis y el tiempo medio libre de crisis tras la GIT es de 49 meses. Este análisis quiere decir que la probabilidad de no

presentar crisis de vértigo a los 49 meses tras la GIT es del 79,5%. Por otro lado, observamos que en todos los pacientes que vuelven a tener crisis, el evento sucede antes de los 14 meses tras las GIT.

DÉCIMA: El uso de la GIT es un tratamiento efectivo que produce un grado variable de ablación de la función vestibular, con una eficacia estimada para la reducción de las crisis de vértigo de un 60-90% de los casos, con una desaparición completa en el 45-54% (Wu et al, 2021), siendo del 79% para nuestra muestra.

8. ANEXOS

8.1 Publicación Clinical and Experimental Otorhinolaryngology

Use of Skull Vibration-Induced Nystagmus in the Follow-up of Patients With Ménière Disease Treated With Intratympanic Gentamicin

Susana Marcos Alonso  · Nicole Almeida Ayerve  · Chiara Monopoli Roca  · Guillermo Coronel Touma 
Juan Carlos del Pozo de Dios  · Hortensia Sánchez Gómez  · Santiago Santa Cruz Ruíz  · Ángel Batuecas Caletirio 

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, University Hospital of Salamanca,
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Salamanca, Spain

Objectives. Ménière disease (MD) is an idiopathic disorder that affects hearing and inner ear balance. Intratympanic gentamicin (ITG) is recognized as an effective treatment for uncontrolled MD characterized by persistent vertigo attacks despite therapy. The video head impulse test (vHIT) and skull vibration-induced nystagmus (SVIN) are validated methods for evaluating vestibular function. A progressive linear relationship has been identified between the slow-phase velocity (SPV) of SVIN determined using a 100-Hz skull vibrator and the gain difference (healthy ear/affected ear) measured by vHIT. The aim of this study was to ascertain whether the SPV of SVIN was associated with the recovery of vestibular function following ITG treatment. Consequently, we sought to determine whether SVIN could predict the onset of new vertigo attacks in patients with MD who were treated with ITG.

Methods. A prospective longitudinal case-control study was conducted. Several variables were recorded post-ITG and throughout the follow-up period, followed by statistical analyses. Two groups were compared: patients who experienced vertigo attacks 6 months after ITG and those who did not.

Results. The sample comprised 88 patients diagnosed with MD who underwent ITG treatment. Of the 18 patients who experienced recurring vertigo attacks, 15 demonstrated gain recovery in the affected ear. However, all 18 patients exhibited a decrease in the SPV of SVIN.

Conclusion. The SPV of SVIN may be more sensitive than vHIT in identifying the recovery of vestibular function following ITG administration. To our knowledge, this is the first study to illustrate the link between a reduction in SPV and the likelihood of vertigo episodes in patients with MD who have been treated with ITG.

Keywords. Pathologic Nystagmus; Vestibular Disease; Meniere Disease; Gentamicin; Head Impulse Test

INTRODUCTION

Ménière disease (MD) is an idiopathic disorder that impacts hearing and inner ear balance. This disease is marked by episodes of

vertigo, a sensation of fullness in the ear, tinnitus, and fluctuating hearing loss. It is thought to be associated with anatomical changes in the inner ear, specifically an increase in the volume of endolymph (the fluid that fills the membranous labyrinth) and a decrease in the volume of perilymph (the fluid that surrounds the membranous labyrinth and fills the bony labyrinth). This shift in the fluid dynamics of the inner ear is referred to as endolymphatic hydrops [1]. The most common treatments for MD involve dietary changes such as a low-salt diet and limited intake of stimulants like caffeine, as well as the administration of systemic or intratympanic corticosteroids. The prevalence of MD ranges from 39 to 190 patients per 100,000 people [2], with 35% and 47% of

• Received January 31, 2023

Revised May 27, 2023

Accepted June 24, 2023

• Corresponding author: **Susana Marcos Alonso**
Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, University Hospital of Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), University of Salamanca, Sevilla, 33, Villares de la Reina, Salamanca, Spain
Tel: +34-648523084, Email: susana.ma.95@gmail.com

Copyright © 2023 by Korean Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

cases presenting bilaterally over 10 and 20 years, respectively [3].

Intratympanic gentamicin (ITG) is recognized as an effective treatment for uncontrolled MD characterized by persistent vertigo attacks despite ongoing therapy [4,5]. The primary reasons for employing ITG to manage these episodes are its vestibulotoxic effect and its relatively lesser damage to cochlear function compared to other aminoglycosides [6]. The action mechanism of ITG is rooted in its interaction with the peripheral vestibular receptor and its capacity to decrease the gain of the vestibulo-ocular reflex (VOR) for each semicircular canal in the affected ear [7].

The video head impulse test (vHIT) is used to gauge the velocity of the eye during high-frequency and high-velocity cephalic impulses on a specific semicircular canal plane. This allows for the assessment of each canal as an individual entity, enabling the measurement of the angular VOR (aVOR) within its physiological range. Additionally, the vHIT captures refixation saccades that were either unobserved (covert) or observed (overt) when the aVOR was hypofunctional or failed to meet the requirements for head acceleration [8].

vHIT is a validated method for evaluating the function of semicircular canals following ITG application [9]. The relationship between the gain difference in the aVOR of the semicircular canals and the likelihood of a vertigo attack after ITG treatment has been previously established. Therefore, an increase in the gain of the affected ear and a smaller gain difference suggest a higher likelihood of recurrent vertigo attacks and repeated need for ITG [10]. The gain on the affected side is known to deteriorate during the initial 4 weeks of ITG administration. This decrease in gain between 3 and 4 weeks after ITG application may be attributed to the time required for gentamicin to move from the middle to the inner ear, delayed drug clearance, and the gradual progression of cellular damage [11]. In vHIT, a quantity termed the PR score can also be analyzed. Two types of saccades are possible: covert (refixation movements occurring during the head impulse) and overt (those occurring after the head movement has concluded). The saccades signify vestibular recovery, with the level of organization of the response indicating the degree

of recovery. In other words, the more overt saccades take place, the less vestibular compensation is present. The PR score is the outcome of an algorithm that assigns a numerical value to the grouping of the saccades. It is based on the coefficient of variation measured at the peak velocity of the eyes. All ocular responses to all impulses recorded in the same trial are calculated. This provides a value between 0 and 100, with values closer to 0 indicating less saccade dispersion [12].

Assessment of skull vibration-induced nystagmus (SVIN) is another method for evaluating vestibular function. This reliable, noninvasive test is simple to administer and can be used to identify the affected side in cases of vestibular deficits, even in chronic and compensated pathologies. It can expose vestibular asymmetry and serves as a vestibular Weber test. The optimal stimulation frequency for this test is 100 Hz [13]. SVIN primarily induces a horizontal nystagmus that beats towards the healthy side in patients with a unilateral vestibular deficit [14]. A direct linear relationship has been observed between the slow-phase velocity (SPV) of SVIN using a 100-Hz skull vibrator and the gain difference (healthy ear/affected ear) as measured on vHIT [15].

The objective of this study was to identify any potential correlation between the SPV of SVIN and the recovery of vestibular function following ITG. Furthermore, we sought to determine whether the SVIN could potentially predict the onset of new vertigo episodes in patients with MD who have undergone ITG treatment.

MATERIALS AND METHODS

Patient sample and inclusion criteria

This prospective longitudinal case-control study was conducted on patients with definite MD who were treated with ITG. The following criteria were used to define definite and probable MD, in accordance with the consensus of the Bárány Society [16]. Definite MD are (1) Two or more spontaneous vertigo attacks, each lasting 20 minutes to 12 hours. (2) Audiometrically documented low- to medium-frequency sensorineural hearing loss in one ear, defined as the affected ear, on at least one occasion before, during, or after one of the episodes of vertigo. (3) Fluctuating aural symptoms (hearing, tinnitus, or fullness) in the affected ear. (4) No other suitable vestibular diagnosis. Probable MD are (1) Two or more episodes of vertigo or dizziness lasting 20 minutes to 24 hours. (2) Fluctuating aural symptoms (hearing, tinnitus, or fullness) in the affected ear. (3) No other suitable vestibular diagnosis.

Our sample included patients with definite MD who were treated with ITG at the Department of ENT and Cervicofacial Pathology of University Hospital of Salamanca, Spain. All patients were assessed by the same otoneurology team. Ethical approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of University Hospital of Salamanca (No. PI9610/2017A),

HIGHLIGHTS

- Among 18 patients who experienced recurrent vertigo attacks, 15 demonstrated gain recovery, as measured by a video head impulse test (vHIT) of the affected ear.
- All 18 patients exhibited a decrease in the slow-phase velocity (SPV) of skull vibration-induced nystagmus (SVIN).
- The SPV of SVIN may be superior to vHIT for identifying the recovery of vestibular function after the administration of intratympanic gentamicin (ITG).
- To our knowledge, this is the first study to describe the association between decreased SPV and the likelihood of vertigo attacks in patients with Ménière disease treated with ITG.

and informed consent was waived. We included patients who were diagnosed with definite MD, treated with ITG, and did not present with attacks over the first 6 months after ITG.

The exclusion criteria were as follows: presentation of vertigo attacks within the first 6 months after administration of ITG and spontaneous nystagmus with SPV $>2^\circ/\text{sec}$ (to improve the sensitivity of the test, due to the fact that presenting and spontaneous nystagmus may overly artifact the test measurement if it is $>2^\circ/\text{sec}$. We might not identify the component added to the SPV generated by SVIN if it exists).

Follow-up

Follow-up assessment was performed every month up to 6 months after injection with ITG, then every 3 months up to 1 year and then every 6 months up to 1 year more. After that they are seen once a year indefinitely. At each consultation, vHIT and SVIN are performed whether or not they have had crises. Duration of follow-up is undefined. All of our patients treated with ITG will not be discharged.

Intratympanic gentamicin

ITG is considered an effective treatment for uncontrolled MD patients who present persistent vertigo attacks despite treatment. ITG is always injected consistent with the symptoms of the patient, and waiting at least 1 month between injections [5]. The main goal of using ITG is to control the attacks, due to the vestibulotoxic effect of the drug. ITG compared to other aminoglycosides, induces more damage of cochlear function [6]. We consider the patient controlled vertigo attacks in terms of intensity and duration of the attack, when signs of ototoxicity are noticed or when after five injections no improvement is achieved [17]. The Cochrane Collaboration concludes that ITG is an effective treatment to control vertigo in MD, recommending its administration at low doses, at distant intervals of time, according to patient's symptoms [18]. It is spready administered until attacks are controlled, which is why some patients required more than one injection.

Control of vertigo attacks is due to partial ablation of the vestibular organ. The toxic effect is produced by destruction of hair cells, producing an alteration of the integrity of the plasmatic membrane and preventing the formation of inositol triphosphate IP3, acting intrinsically in the cell releasing free radicals [19]. As we said, we included patients who were diagnosed with definite MD, treated with ITG, and did not present with attacks over the first 6 months after ITG. This 6-month interval was chosen because the response to ITG is considered to stabilize after this period [12]. The dose of ITG used per injection was 0.4–0.5 mL (drug concentration 27 mg/mL).

Skull vibration-induced nystagmus

To perform SVIN, the patient was placed in a seated position with videonystagmoscopy and without makeup. Patients were

required to avoid blinking. A skull vibrator with a cylindrical contact at 100 Hz was placed on the mastoid apophysis on either side or perpendicular to the cranial vertex, with a pressure of 10 N for approximately 10 seconds. The tester held the patient's head with the other hand and measured the SPV of the induced nystagmus [20] using a handheld vibrator Vestibular Vibrator 100 (Synopsis). The SPV was recorded over 10 seconds using VNG software (Ulmer). The SPV of the SVIN for both mastoids was obtained for each patient.

Video head impulse test

The vHIT was performed using Otometrics ICS Impulse. The patient was seated with goggles secured to the head and fitted with a video camera, sensor, and mirror that reflected the pupil. The device was calibrated for each patient before testing. The patient was asked to stare at a point 1.5 m away. The doctor held the patient's head and horizontally rotated it in different directions randomly. The pupil was calibrated to cephalic impulses of $10^\circ\text{--}20^\circ$ and $100^\circ\text{--}200^\circ/\text{sec}$. The data recorded met all the necessary quality criteria and included evaluations of speed, consistency, time, groupings, and saccade direction. Gain was also measured (normal: 0.8–1.2; VOR gain = eye velocity/head velocity) [21]. At least 20 impulses were applied to each side, which was sufficient to perform the test according to the literature, and the records were reviewed and maintained manually to prevent artifacts. The most common artifacts in this test include the head overshoot, which is associated with a significantly higher velocity, longer duration, and lower impulse amplitude and consequently leads to a higher saccade latency and lower saccade amplitude; eye blinking, which is associated with a higher number of saccades; and overshoot, which increases the probability of an impulse being located in the atypical gain and velocity ranges [22]. Other common artifacts include those caused by poor calibration of the device, lack of differentiation between refixation saccades and spontaneous nystagmus, manual movements of the goggles or loose goggle straps, head movements when the jaw is being held, head bouncing after the impulse ends, impulses that are not bell-shaped, alterations in pupil tracking that may be affected by light or the corneal reflex, malformations, and ptosis of the eyelid [23].

Because the calculation method for each vHIT device is different, instead of using the vHIT asymmetry criterion to compare the records, we measured the gain difference, since this approach yielded test results that were comparable across all vHIT devices.

Statistical analysis

The following variables were recorded: sex, age, and affected side. The duration of the disease prior to ITG administration, the number of previous intratympanic corticosteroid injections, and the number of Tumarkin crises and number of ITG injections were also registered. We measured the following variables 6 months

after administration of gentamicin and during the follow-up period and compared them: average gain measured with vHIT on the affected and healthy sides, gain difference between the two sides, presence of spontaneous nystagmus, the SPV of the SVIN on the affected and healthy sides, and the modification of the SPV (that is the difference measured in % between the SPV 6 months after ITG and during follow-up), and PR score of the affected side (horizontal canals) [24]. We also recorded new vertigo attacks appearing 6 months after ITG and the interval between administration of gentamicin and the attack. The follow-up protocol included visits every 6 months, while cases showing a new crisis were followed-up in the unit within a week. The follow-up period varied between patients because at the time of data collection, some patients had been monitored for longer periods than others.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS 21.0 (IBM Corp.). Two groups were compared, those who presented vertigo attacks after the 6-month interval from ITG, and those who did not. A descriptive study of the sample was conducted and was followed by an analytical study. The chi-square test was used for assessment of qualitative variables; Student *t*-test was used for assessment of qualitative and quantitative variables; and linear regression, Pearson coefficient, and correlation analyses were used for evaluation of quantitative variables. Logistic regression

analysis was used to establish the relationship between the qualitative and quantitative variables. Statistical significance was defined as $P < 0.05$.

RESULTS

Group comparison

This descriptive frequency study included a study population of 88 patients with definite MD who were treated with ITG. The average age of the patients experiencing vertigo attacks (group A) was 55 years, while that of patients without such episodes (group B) was 59 years (Table 1). The statistical analyses revealed no significant associations between groups regarding sex, age, affected side, prior use of intratympanic corticoids, number of ITG injections, or Tumarkin crises.

Video head impulse test

Statistically significant correlations ($P < 0.05$) were observed between the gain on the affected side and the gain difference between the healthy and affected sides, and the PR score after 6 months and throughout the follow-up period (Table 1). The differences in gain between the healthy and affected ears at 6 months, presented as mean \pm standard deviation, were $0.59 \pm$

Table 1. Sample analysis

Variable	Vertigo attack after ITG		P-value
	Yes (n=18, group A)	No (n=70, group B)	
Sex (1=M, 2=F)	1.5 (M=9, F=9)	1.6 (M=31, F=39)	0.79
Age (yr)	55 \pm 10	59 \pm 12	0.10
Side (1=R, 2=L)	1.6 (R=7, L=11)	1.5 (R=35, L=35)	0.43
Previous intratympanic steroids (1= yes, 2=no)	1.1 (yes=16, no=2)	1.2 (yes=53, no=17)	0.33
Tumarkin crisis (1=yes, 2=no)	1.8 (yes=2, no=16)	1.8 (yes=8, no=62)	1.00
Number of injections	2.4 \pm 1.0	1.9 \pm 0.9	0.05
Gain, affected side, 6 mo	0.59 \pm 0.05	0.52 \pm 0.08	0.00
Gain, healthy side, 6 mo	0.87 \pm 0.03	0.85 \pm 0.04	0.16
Gain difference, 6 mo	0.27 \pm 0.06	0.33 \pm 0.07	0.00
Spontaneous nystagmus velocity, 6 mo ($^{\circ}$ /sec)	0.46 \pm 0.04	0.55 \pm 0.05	0.54
SPV SVIN, affected side, 6 mo ($^{\circ}$ /sec)	9.0 \pm 2.8	9.6 \pm 2.4	0.48
SPV SVIN, healthy side, 6 mo ($^{\circ}$ /sec)	7.7 \pm 2.6	8.1 \pm 3.0	0.60
Months after gentamicin	9.83 \pm 2.00	40.61 \pm 10.00	0.00
Gain, affected side, follow-up	0.72 \pm 0.05	0.52 \pm 0.07	0.00
Gain, healthy side, follow-up	0.87 \pm 0.02	0.86 \pm 0.04	0.13
Gain difference, follow-up	0.16 \pm 0.06	0.34 \pm 0.06	0.00
Spontaneous nystagmus, follow-up ($^{\circ}$ /sec)	0.48 \pm 0.50	0.32 \pm 0.40	0.15
SPV SVIN follow-up, affected side ($^{\circ}$ /sec)	5.50 \pm 1.70	9.60 \pm 3.10	0.00
SPV SVIN follow-up, healthy side ($^{\circ}$ /sec)	4.59 \pm 1.50	8.14 \pm 2.90	0.00
SPV modification, affected side (%)	37 \pm 12	-0.8 \pm 5.0	0.00
SPV modification, healthy side (%)	38.99 \pm 13.00	-1.27 \pm 9.00	0.00
PR, 6 mo	41.72 \pm 10.00	54.74 \pm 11.00	0.00
PR, follow-up	68.78 \pm 8.00	41.66 \pm 9.00	0.00

Values are presented as mean \pm standard deviation. Variables followed by "6 mo" represent the measurement 6 months after ITG. ITG, intratympanic gentamicin; R, right; L, left; SPV, slow-phase velocity; SVIN, skull vibration-induced nystagmus.

Vis

0.05 in group A and 0.52 ± 0.08 in group B. Subsequent follow-up assessments revealed gain differences of 0.16 ± 0.06 in group A and 0.34 ± 0.06 in group B. Of the 18 patients in group A, 15 exhibited gain recovery in the affected ear. However, none of the 70 patients in group B demonstrated recovery in the gain of the affected ear (Fig. 1).

Skull vibration-induced nystagmus

Statistically significant associations ($P < 0.05$) were observed between the SPV of the affected and healthy sides, as well as the

alterations in SPV observed after 6 months and throughout the follow-up period (Table 1). In group A, the SPV on the affected side showed a change of $37\% \pm 12\%$, while in group B, it changed by $0.8\% \pm 5.0\%$. After 6 months, the SPV on the affected side was measured at $9.0^\circ/\text{sec} \pm 2.8^\circ/\text{sec}$ in group A and $9.6^\circ/\text{sec} \pm 2.4^\circ/\text{sec}$ in group B. In group A, a reduction in the SPV of the SVIN was observed in all 18 patients (Fig. 1).

Video head impulse test vs. skull vibration-induced nystagmus

A positive correlation was observed between the changes in SPV

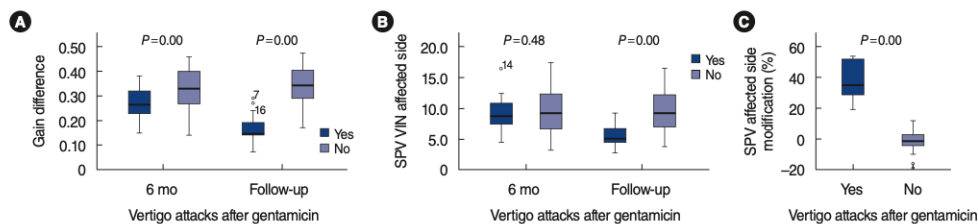


Fig. 1. Box and whisker plots. In the group that did not experience vertigo attacks after intratympanic gentamicin ("no", group B), no change was noted in the gain on the affected side over time (A), nor was any change observed in the slow-phase velocity (SPV) (B). The SPV modification percentage remained close to 0% (C). Conversely, among those who did experience subsequent attacks ("yes", group A, blue), the SPV decreased by 37% (C), the gain on the affected side recovered (A), and the SPV also decreased (B). For all patients in group A, the gain difference decreased because the gain on the affected side recovered in every case. The SPV also decreased in all patients in group A. VIN, vibration-induced nystagmus.

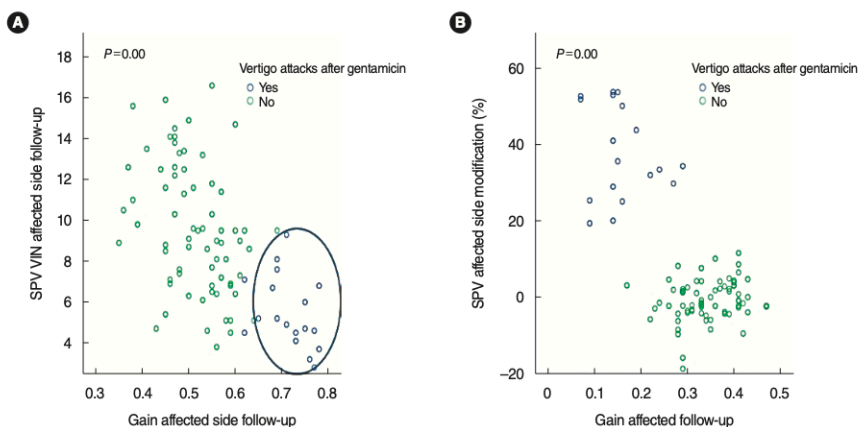


Fig. 2. Linear regression model. The blue dots denote patients who experienced vertigo attacks following intratympanic gentamicin (ITG) ("yes", group A), while the green dots represent those who did not ("no", group B). (A) As the gain in the affected ear increases, the slow-phase velocity (SPV) decreases (as evidenced by the predominance of blue dots in the lower right quadrant). This demonstrates a correlation between the SPV of the diseased side and the gain on that same side during follow-up (post-ITG). The Pearson correlation coefficient was 0.6, with a P -value of 0.000. (B) In the blue group, as the gain in the diseased ear recovered and the disparity in gains between both ears diminished, the SPV exhibited a greater percentage of change. In other words, it slowed down compared to the pre-crisis SPV. However, in the green group, the SPV remained unchanged. The Pearson correlation coefficient was 0.7, with a P -value of 0.000. VIN, vibration-induced nystagmus.

on the affected side during follow-up and the gain on the same side (Pearson correlation coefficient, 0.6; $P=0.000$). A statistically significant relationship was found between the gain difference during follow-up and the change in SPV ($P=0.000$; Pearson correlation coefficient, 0.7). A linear regression model using these variables demonstrated a positive linear relationship. We observed a progressive linear relationship, with a Pearson correlation coefficient of 0.6 ($P=0.000$), of SPV and its changes with PR. The linear regression model that compared the changes in SPV and the difference in gain during follow-up revealed a linear relationship (Fig. 2).

We utilized a logistic regression model to examine the correlation between the occurrence of vertigo crises following ITG administration and several variables: SPV on the affected side, alterations in SPV, gain on the affected side, and discrepancies between gains. A statistically significant relationship ($P<0.01$) was identified between these variables and the incidence of crises post-ITG administration.

DISCUSSION

SVIN assessment is a straightforward clinical test that involves applying a vibrator with a frequency of 100 Hz and moderate intensity, roughly equivalent to a body massager, to either mastoid of a patient suffering from total unilateral vestibular loss. This induces a primarily horizontal nystagmus, with clinically evident rapid phases moving away from the affected side [13]. The nystagmus stops immediately once the vibration is removed, with no subsequent nystagmus observed. Video recordings reveal that the nystagmus consists of SPV deviations away from the healthy ear, interspersed with quick return phases directed away from the affected ear [25]. These rapid phases can be easily detected by a clinician at the bedside using Frenzel glasses, although quantifying SPV necessitates three-dimensional recordings. Interestingly, with SVIN, the direction of the nystagmus remains the same regardless of which mastoid is stimulated. However, when the same procedure is performed on healthy individuals, it does not consistently induce nystagmus with an SPV greater than $2.5^\circ/\text{sec}$ [13].

The clinical interpretation of these findings can be summarized as follows: an SVIN at 100 Hz, with the same direction when both mastoids are stimulated, suggests an asymmetry in the function of the semicircular canals between the two labyrinths. The fast phase points to the labyrinth with diminished function [26]. Three-dimensional recordings [13] have demonstrated that when mastoid vibration is applied to patients with a unilateral vestibular deficit, the SVIN exhibits a horizontal and torsional component directed towards the side of the healthy ear. Furthermore, evidence suggests that mastoid vibration simultaneously activates all semicircular canals and otoliths [27].

Recordings of vestibular afferents in guinea pigs have demon-

strated that a 100-Hz vibration effectively stimulates both the semicircular canals and otolithic organs, resulting in irregular resting discharges. These discharges are termed “irregular” due to the variability in the interval between action potentials in these neurons when no stimulation is present (that is, during the resting discharge). These irregular afferents innervate the amphora-shaped type I receptors located in the crista crest or striola of the otolithic maculae [28]. Notably, however, gentamicin exhibits a predilection for ototoxicity in type I hair cells (HC-I) [29]. The relationship between the SPV measurement of the SVIN and the disparity in gain (healthy side versus affected side) as determined by the vHIT has been previously documented [15]. In patients with a unilateral vestibular deficit, the test has a sensitivity of 98%. However, it yields negative results in patients exhibiting hypoexcitability on the healthy side, as measured by the caloric test [30].

The findings from this study support the observed decrease in gain measured by the vHIT following gentamicin injection. They also highlight the correlation between gain recovery and the increase in the PR score on the affected side, as well as the recurrence of vertigo attacks. When patients exhibit ungrouped saccades, the PR score increases, indicating vestibular decompensation in those who experience recurring vertigo attacks. In contrast, in the group without recurrent episodes, the PR score decreased, suggesting vestibular compensation and a lower likelihood of vertigo recurrence [12]. Previous research has shown that the frequency of recurring episodes is significantly lower if the VOR gain has been reduced by less than 33% from the baseline after the first application of ITG [31]. This underscores the importance of monitoring VOR changes in patients undergoing ITG treatment. vHIT serves as a practical and straightforward tool for this purpose. In contrast, several studies have confirmed the spontaneous regeneration of the vestibular system following ototoxic damage in mammals [32]. Additionally, histological studies have shown the spontaneous regeneration of hair cells after ITG [33].

The findings of our study are consistent with previous research. However, we also discovered that monitoring the SPV in SVIN can be as beneficial as measuring VOR gains with vHIT. Specifically, in patients with MD treated with ITG who experienced new vertigo episodes, the gain in the affected ear was restored in 15 of 18 cases. Moreover, the SPV of the SVIN had decreased before the crisis in all 18 cases. This could suggest that SVIN is particularly sensitive and highly valuable for predicting the recurrence of vertigo attacks in MD after treatment with ITG.

The increased sensitivity of the SPV of SVIN compared to vHIT in patients experiencing vertigo crises could be attributed to the fact that gentamicin preferentially affects HC-I cells, which are specifically stimulated by SVIN [23]. Research has shown that if the VOR gain difference in the horizontal canal is relatively low following initial ITG treatment, the patient may experience poor control over vertigo [10].

Qian et al. [29] conducted an *in vivo* study combining two antibody markers, demonstrating that HC-I cells in all subdivisions of the utricular macule showed a greater capacity for gentamicin uptake than type II hair cells (HC-II). This observation aligns with previous findings indicating that HC-I cells are the primary targets of gentamicin and are more susceptible to its effects than HC-II cells [7]. Several reasons contribute to the higher accumulation of gentamicin *in vivo* in HC-I compared to HC-II cells [34]. First, the development of HC-I precedes that of HC-II cells [34]. This suggests that the mechanisms for gentamicin uptake are likely established in HC-I before HC-II. Second, gentamicin can penetrate hair cells either through the mechano-electrical transduction channel on the stereocilia [35] or via apical endocytosis [36]. Given that HC-I hair bundles are more voluminous, they offer a greater number of mechano-electrical transduction channels, resulting in a larger transduction current [37]. Third, HC-I cells in the cristae of the semicircular canals have higher negative resting potentials than HC-II cells [38]. This leads to a larger electrochemical gradient across the apical membrane, which is thought to provide an electromotive force for gentamicin entry into the HC [35]. In contrast, the utricular maculae are anatomically divided into striolar and extrastriolar regions based on the HC density and morphology. In the striola, HCs are less densely packed, and proportionally more HC-I cells are present; in contrast the number of both types of HC are approximately equivalent in the extrastriola [39].

Other analyses [26] have demonstrated a near-total loss of HC-I cells, with a 94% loss in the crista ampullaris of the lateral semicircular canal and an 86% loss in the utricular macula. In contrast, the loss of HC-II cells has been minimal, with a 4% loss in the crista ampullaris of the lateral semicircular canal and a 6% loss in the utricular macula. In a separate study, Hirvonen et al. [40] used a chinchilla model and filled the tympanic cavity with ITG. This resulted in a 57% reduction in the overall density of hair cells, including a 99% loss of HC-I and a 36% loss of HC-II cells.

In contrast, recordings from individual vestibular afferents in guinea pigs have demonstrated that low-frequency skull vibration (100 Hz) effectively stimulates the semicircular canal and otolith neurons that exhibit irregular resting discharge. These afferents are termed "irregular" due to the variability in the interval between action potentials when no stimulation is exerted, also known as the resting discharge. These irregular afferents innervate the amphora-shaped type I receptors located at the crest of the crista or at the striola of the otolithic maculae [9,10]. They respond with high sensitivity to 100-Hz vibration. Conversely, other afferent neurons, which primarily synapse on type II receptors on the crista slopes or in the extrastriolar area of the otolithic maculae, exhibit a regular resting discharge. However, they have a very poor or even non-existent response to vibration at clinically safe intensities [4].

To our knowledge, this is the first study to describe the associ-

ation between decreased SPV and the likelihood of vertigo episodes in patients with MD who have been treated with ITG. Recovery in gain and a reduction in the SPV of SVIN are good predictors of new vertigo attacks after ITG administration. The observed preference of gentamicin for HC-I cells, coupled with the primary stimulation of these cells by SVIN, likely explains why the SPV of SVIN may be more effective than vHIT in detecting vestibular function recovery following ITG administration. However, additional studies are required to confirm this hypothesis.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Susana Marcos Alonso <https://orcid.org/0000-0002-5271-3788>
 Nicole Almeida Ayerve <https://orcid.org/0000-0002-6048-2908>
 Chiara Monopoli Roca <https://orcid.org/0000-0002-0937-0652>
 Guillermo Coronel Touma <https://orcid.org/0000-0001-8841-1901>
 Juan Carlos del Pozo de Dios <https://orcid.org/0000-0002-8172-9244>
 Hortensia Sánchez Gómez <https://orcid.org/0000-0003-1273-0150>
 Santiago Santa Cruz Ruiz <https://orcid.org/0000-0003-4620-6330>
 Ángel Batuecas Caletrio <https://orcid.org/0000-0003-2613-670X>

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: all authors. Methodology: SMA. Validation: all authors. Formal analysis: ABC, SMA. Investigation: all authors. Data curation: all authors. Visualization: all authors. Writing—original draft: SMA. Writing—review & editing: SMA.

REFERENCES

1. Wright T. Meniere's disease. *BMJ Clin Evid.* 2015 Nov;2015:0505.
2. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Meniere's disease. *Ear Hear.* 2014 Jul-Aug;35(4):e162-9.
3. Huang CH, Young YH. Bilateral Meniere's disease assessed by an inner ear test battery. *Acta Otolaryngol.* 2015 Mar;135(3):233-8.
4. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar;(3):CD008234.
5. Junet P, Karkas A, Dumas G, Quesada JL, Scherber S. Vestibular

- results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Oct;273(10):3011-8.
6. Anagnostou E, Koutsoudaki P, Stavropoulos A, Evdokimidis I. Effect of common antivertiginous agents on the high velocity vestibulo-ocular reflex. *Clin Neurophysiol.* 2017 Nov;128(11):2211-6.
 7. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP. Gentamicin is primarily localized in vestibular type I hair cells after intratympanic administration. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2007 Dec;8(4):497-508.
 8. Cordero-Yanza JA, Arrieta Vazquez EV, Hernaiz Leonardo JC, Mancera Sanchez J, Hernandez Palestina MS, Perez-Fernandez N. Comparative study between the caloric vestibular and the video-head impulse tests in unilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2017 Nov;137(11):1178-82.
 9. Marques PS, Dias CC, Perez-Fernandez N, Spratley J. Instrumental head impulse test changes after intratympanic gentamicin for unilateral definite Meniere's disease: a systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Oct;45(5):943-51.
 10. Lee JY, Kim MB. Change of VOR gain and pure-tone threshold after single low-dose intratympanic gentamicin injection in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2020 Apr;140(4):314-8.
 11. Martin-Sanz E, Diaz JY, Esteban-Sanchez J, Sanz-Fernandez R, Perez-Fernandez N. Delayed effect and gain restoration after intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Otol Neurotol.* 2019 Jan;40(1):79-87.
 12. Rey-Martinez J, Batuecas-Caletrio A, Matino E, Perez Fernandez N. HITCal: a software tool for analysis of video head impulse test responses. *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep;135(9):886-94.
 13. Dumas G, Curthoys IS, Lion A, Perrin P, Schmerber S. The skull vibration-induced nystagmus test of vestibular function: a review. *Front Neurol.* 2017 Mar;8:41.
 14. Sanchez-Blanco C, Yanez-Gonzalez R, Batuecas-Caletrio A. Nistagmo inducido por vibración en Otorrinolaringología. *Rev ORL.* 2018;9(3):221-6.
 15. Batuecas-Caletrio A, Martinez-Carranza R, Garcia Nunez GM, Fernandez Nava MJ, Sanchez Gomez H, Santacruz Ruiz S, et al. Skull vibration-induced nystagmus in vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2020 Dec;140(12):995-1000.
 16. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandala M, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease according to the Classification Committee of the Barany Society. *HNO.* 2017 Nov;65(11):887-93.
 17. Villaoslada-Fuentes C, Fernandez-Nava MJ, Ferreira-Cendon S, Villaoslada-Fuentes R, Sanchez-Gomez H, Batuecas-Caletrio A. Pérdida de audición tras gentamicina intratimpánica en la Enfermedad de Ménière. Estudio retrospectivo. *Rev ORL.* 2021 Jul/Sep;12(3):243-52.
 18. Diamond C, O'Connell DA, Hornig JD, Liu R. Systematic review of intratympanic gentamicin in Meniere's disease. *J Otolaryngol.* 2003 Dec;32(6):351-61.
 19. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol.* 2000 Jan-Feb;5(1):3-22.
 20. Dumas G, Perrin P, Ouedraogo E, Schmerber S. How to perform the skull vibration-induced nystagmus test (SVINT). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 Nov;133(5):343-8.
 21. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The video head impulse test. *Front Neurol.* 2017 Jun;8:258.
 22. Trinidad-Ruiz G, Rey-Martinez J, Matino-Soler E, Batuecas-Caletrio A, Martin-Sanz E, Perez-Fernandez N. Relevance of artifact removal and number of stimuli for video head impulse test examination. *Ear Hear.* 2020 Sep/Oct;41(5):1397-406.
 23. Mantokoudis G, Saber Tehrani AS, Kattah JC, Eibenberger K, Guede CI, Zee DS, et al. Quantifying the vestibulo-ocular reflex with video-oculography: nature and frequency of artifacts. *Audiol Neurootol.* 2015;20(1):39-50.
 24. Batuecas-Caletrio A, Rey-Martinez J, Trinidad-Ruiz G, Matino-Soler E, Cruz-Ruiz SS, Munoz-Herrera A, et al. Vestibulo-ocular reflex stabilization after vestibular Schwannoma surgery: a story told by Saccades. *Front Neurol.* 2017 Jan;8:15.
 25. Curthoys IS. Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus. *Exp Brain Res.* 2002 Apr;143(4):397-405.
 26. Curthoys IS. The neural basis of skull vibration induced nystagmus (SVIN). *Audiol Res.* 2021 Oct;11(4):557-66.
 27. Cohen B, Suzuki JI, Bender MB. Eye movements from semicircular canal nerve stimulation in the cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1964 Mar;73:153-69.
 28. Fernandez C, Goldberg JM, Baird RA. The vestibular nerve of the chinchilla. III. Peripheral innervation patterns in the utricular macula. *J Neurophysiol.* 1990 Apr;63(4):767-80.
 29. Qian X, He Z, Wang Y, Chen B, Hetrick A, Dai C, et al. Hair cell uptake of gentamicin in the developing mouse utricle. *J Cell Physiol.* 2021 Jul;236(7):5235-52.
 30. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta Otolaryngol.* 2008 Mar;128(3):255-62.
 31. Miller MW, Agrawal Y. Intratympanic Therapies for Meniere's disease. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2014 Sep;2(3):137-43.
 32. Cotanche DA, Lee KH. Regeneration of hair cells in the vestibulo-cochlear system of birds and mammals. *Curr Opin Neurobiol.* 1994 Aug;4(4):509-14.
 33. Bremer HG, Versnel H, Hendriksen FG, Topsakal V, Grolman W, Klis SF. Does vestibular end-organ function recover after gentamicin-induced trauma in Guinea pigs? *Audiol Neurootol.* 2014;19(2):135-50.
 34. McInturff S, Burns JC, Kelley MW. Characterization of spatial and temporal development of Type I and Type II hair cells in the mouse utricle using new cell-type-specific markers. *Biol Open.* 2018 Nov;7(11):bio038083.
 35. Marcotti W, van Netten SM, Kros CJ. The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *J Physiol.* 2005 Sep;567(Pt 2):505-21.
 36. Hashino E, Shero M, Salvi RJ. Lysosomal augmentation during aminoglycoside uptake in cochlear hair cells. *Brain Res.* 2000 Dec;887(1):90-7.
 37. Denk W, Holt JR, Shepherd GM, Corey DP. Calcium imaging of single stereocilia in hair cells: localization of transduction channels at both ends of tip links. *Neuron.* 1995 Dec;15(6):1311-21.
 38. Chen JW, Eatock RA. Major potassium conductance in type I hair cells from rat semicircular canals: characterization and modulation by nitric oxide. *J Neurophysiol.* 2000 Jul;84(1):139-51.
 39. Desai SS, Zeh C, Lysakowski A. Comparative morphology of rodent vestibular periphery. I. Sacculus and utricular maculae. *J Neurophysiol.* 2005 Jan;93(1):251-66.
 40. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE, Carey JP. Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *J Neurophysiol.* 2005 Feb;93(2):643-55.

8.2 Premio a mejor Comunicación oral presentada en el XXVIII congreso regional de Otorrinolaringología de Castilla y León, Cantabria y La Rioja.

XXVIII Congreso de la Sociedad Otorrinolaringológica de Castilla y León, Cantabria y La Rioja.

HC UV
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA
ICS
Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León

LA SOCIEDAD OTORRINOLARINGOLÓGICA DE CASTILLA Y LEÓN, CANTABRIA Y LA RIOJA, EL HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA, EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID Y EL INSTITUTO DE ESTUDIOS DE CIENCIAS DE LA SALUD DE CASTILLA Y LEÓN:

CONCEDE EL 1º PREMIO

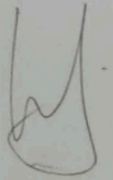
A la **COMUNICACIÓN ORAL** titulada


“VIN como predictor de nuevo ataque de vértigo en pacientes tratados con gentamicina intratimpánica”

Autores: Susana MARCOS-ALONSO; Cristina NICOLE-ALMEIDA-AYERVE; Paula PEÑA-NAVARRO; Sofía PACHECO-LÓPEZ; Ángel BATUECAS-CALETRIO

Ha sido presentada durante el **XXVIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD OTORRINOLARINGOLÓGICA DE CASTILLA Y LEÓN, CANTABRIA Y LA RIOJA**, celebrado en Valladolid los días 2, 3 y 4 de junio de 2022.

Y para que conste y a instancias del interesado, lo firman en Valladolid a 4 de junio de 2022.


Dr. Jaime Santos
Presidente Comité Organizador


Dra. Elisa Gil-Carcedo
Presidenta Comité Organizador

8.3 Primer premio de investigación en ORL 2023 de la Fundación GAES solidaria entregado en el marco del 74 congreso nacional de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello de 2023.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Adams JC, Seed B, Lu N, Landry A, Xavier RJ. Selective activation of nuclear factor kappa B in the cochlea by sensory and inflammatory stress. *Neuroscience*. 2009 May;160(2):530–9.
2. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol neurotol*. 2020;23(3):316-22.
3. Agrawal Y, Minor LB. Ménière's disease and other causes of episodic vertigo. En: Bronstein A. *Vertigo and Imbalance*. London, United Kingdom: OXFORD university press; 2013. 241-50.
4. Ahmadzai N, Cheng W, Kilty S, Esmaeilisaraji L, Wolfe D, Bonaparte J, Schramm D, Fitzpatrick E, Lin V, Skidmore B, Hutton B. Pharmacologic and surgical therapies for patients with Meniere's disease: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Sep 1;15(9):e0237523.
5. Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Análisis de la supervivencia. Kaplan Meier. Hazard Ratio. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
6. Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Modelos de regresión lineal. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
7. Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Modelos de regresión logística. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
8. Alonso García M, Quirós González V, Ordaz Jurado G, Martín Conejero A. Valor p. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
9. Amaro Merino P, Alemán López O. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;275-90
10. Ammiraghi N, Gaggini M, Crowther JA, Locke R, Taylor W, Kontorinis G. Benefits of pre-labyrinthectomy intratympanic gentamicin: contralateral vestibular responses. *J Laryngol Otol*. 2019 Aug;133(8):668-73.
11. Anagnostou E, Koutsoudaki P, Stavropoulos A, Evdokimidis I. Effect of common antivertiginous agents on the high velocity vestibulo-ocular reflex. *Clin Neurophysiol*. 2017 Nov;128(11):2211-16.
12. Atkinson M. Ménière's syndrome and migraine observations on common relationship. *Ann Intern Med*. 1943;18:797-808.
13. Atrache Al Attrache N, Krstulovic C, Pérez Guillen V, Morera Pérez C, Pérez Garrigues H. Response Over Time of Vertigo Spells to Intratympanic Dexamethasone Treatment in Ménière's Disease Patients. *J Int Adv Otol*. 2016;12(1):92-7.
14. Baguley DM, Humphriss RL, Axon PR, Moffat DA. Change in tinnitus handicap after translabyrinthine vestibular schwannoma excision. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):1061-63.
15. Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull*. 2002;63:195-212.

16. Ballester M, Liard P, Vibert D, Hausler R. Ménière's disease in the elderly. *Otol Neurotol* 2002;23:73-8.
17. Bartual Magro J, Oliva Domínguez M, Bartual Pastor J. Semiología y clínica de la enfermedad de Ménière: historia natural y evolución. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;123-34.
18. Basterra Alegría J. Tratado de otorrinolaringología y patología cervicofacial. Barcelona, España: ELSEVIER MASSON; 2009. 27-38.
19. Batuecas-Caletrío A, Martínez-Carranza R, García-Nuñez GM, Fernández-Nava MJ, Sánchez-Gómez H, Santacruz-Ruiz S, Pérez-Guillén V, Pérez-Fernández N. Skull vibration-induced nystagmus in vestibular neuritis. *Acta Otolaryngol.* 2020 Dec;140(12):995-1000.
20. Batuecas-Caletrío A, Santacruz-Ruiz S, Muñoz-Herrera A, Pérez-Fernández N. The vestibulo-ocular reflex and subjective balance after vestibular schwannoma surgery. *Laryngoscope* (2014) 124:1431–5.
21. Batuecas-Caletrío A, Trinidad-Ruiz G, Rey-Martínez J, Matíño-Soler E, Martín Sanz E, Pérez Fernández N. Oscillopsia in Bilateral Vestibular Hypofunction: Not Only Gain But Saccades Too. *Ear Hear.* 2020 Mar/Apr;41(2):323-329.
22. Belinchon A, Pérez-Garrigues H, Tenias JM, López A. Hearing assessment in Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2011;121(3):622-6.
23. Benítez del Rosario JJ, López Escámez JA. Fisiopatología de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009; 91-5.
24. Beyea JA, Agrawal SK, Parnes LS. Recent advances in viral inner ear disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20(5):404-8.
25. Bixestine P, Maniglia M, Vasanthi A, Alagramam K, Megerian CA. Spiral Ganglion degenerations patterns in Endolymphatic Hydrops. *Laryngoscope* 2008;118:1-7
26. Boleas Aguirre MS, Montes-Jovellar González L, Sánchez-Ferrándiz N, Pérez Fernández N. Diagnóstico de la enfermedad de Ménière. Valoración vestibular. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;209-218
27. Boniver, R. Vibration-induced nystagmus. *B ENT* 2008, 4, 13–14.
28. Brandt T. Ménière's disease. En: Brandt T (ed.). *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer-Verlag; 1999; 83-98.
29. Breinbauer HA. Update on vestibular testing 2016. *Rev Med Clin Condes.* 2016; 27(6):863-71.
30. Bremer HG, Versnel H, Hendriksen FG, Topsakal V, Grolman W, Klis SF. Does vestibular end-organ function recover after gentamicin-induced trauma in Guinea pigs?. *Audiol Neurootol.* 2014;19: 135–50.
31. Bronstein AM, Lempert T. *Dizziness. A practical approach to diagnosis and management*. Cambridge University press; 2013.
32. Büki B, Jünger H. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: Effects on individual semicircular canals. *Auris Nasus Larynx.* 2018 Feb;45(1):39-44.

33. Campos Muñoz A, López-Cepero JM. Bases estructurales: histología e histofisiología de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;11-22
34. Casani AP, Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Piaggi P, Sellari-Franceschini S. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: short-and long-term follow-up of two regimens of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150:847–52.
35. Chen CN, Young YH. Differentiating the cause of acute sensorineural hearing loss between Ménière's disease and sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 2006;126:25-31.
36. Chen JW, Eatock RA. Major potassium conductance in type I hair cells from rat semicircular canals: Characterization and modulation by nitric oxide. *J. Neurophysiol*. 2000;84(1), 139–51.
37. Cheng KC, Matsioka H, Lee KM. Proto-oncogene raf-1 as an autoantigen in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000; 109:1093-8.
38. Choi KD, Kim JY, Choi SY, Oh EH, Lee HM, Roh J, Choi JH. Case Report: Ménière's Disease-Like Symptoms in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Neurol*. 2021 Jun 18;12:690078.
39. Choung YH, Park K, Kim CH, Kim HJ, Kim K. Rare cases of Ménière's disease in children. *J Laryngol Otol*. 2006; 120(4):343–52
40. Ciacca G, Di Giovanni A, Califano L, Pettorossi VE, Ricci G, Pelliccia C, Faralli M. Skull-vibration-induced nystagmus test in patients who are candidates for intratympanic gentamicin injection. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2023 Apr;43(2):140-8.
41. Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;544:34-9.
42. Cohen B, Suzuki J, Bender M.B. Eye movements from semicircular canal nerve stimulation in cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1964; 73, 153-69.
43. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Head and Neck Surgery* 1995;113(3):181-5.
44. Cordero-Yanza JA, Arrieta Vázquez EV, Hernaiz Leonardo JC, Mancera Sánchez J, Hernández Palestina MS, Pérez-Fernández N. Comparative study between the caloric vestibular and the video-head impulse tests in unilateral Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 2017 Nov;137(11):1178-82.
45. Cotanche DA, Lee KH. Regeneration of hair cells in the vestibulocochlear system of birds and mammals. *Curr Opin Neurobiol*. 1994 Aug;4(4):509-14.
46. Crane BT, Demer JL. Latency of voluntary cancellation of the human vestibulo-ocular reflex during transient yaw rotation. *Exp Brain Res* (1999) 127:67–74.
47. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):824-34.
48. Curthoys IS, McGarvie LA, MacDougall HG, Burgess AM, Halmagyi GM, Rey-Martínez J, Dlugaiczyk J. A review of the geometrical basis and the principles underlying the use and interpretation of the video head impulse test (vHIT) in clinical vestibular testing. *Front Neurol*. 2023 Apr 11;14:1147253.

49. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Sokolic L, Goonetilleke SC. The response of guinea pig primary utricular and saccular irregular neurons to bone-conducted vibration (BCV) and air-conducted, sound (ACS). *Hear Res.* 2016; 331:131–43.
50. Curthoys IS, Vulovic V, Pogson J, Sokolic L. Responses of Guinea Pig Primary Vestibular Afferents to Low Frequency (50-100Hz) Bone Conducted Vibration (BCV) – The Neural Basis of Vibration Induced Nystagmus. Program No. 574.06 2012 Neuroscience Meeting Planner. New Orleans, LA: Society for Neuroscience. 2013.
51. Curthoys IS. Generation of the quick phase of horizontal vestibular nystagmus. *Exp. Brain Res.* 2002; 143: 397-405.
52. Curthoys IS. The Neural Basis of Skull Vibration Induced Nystagmus (SVIN). *Audiol Res.* 2021 Oct;11(4):557-66.
53. Curthoys I.S, Kim J, McPhedran SK, Camp AJ. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp. Brain Res.* 2006; 175: 256–67.
54. Curthoys IS, MacDougall H, Vidal PP, De Waele C. Sustained and Transient Vestibular Systems: A Physiological Basis for Interpreting Vestibular Function. *Front. Neurol.* 2017; 8:117.
55. Curthoys IS, Vulovic V, Burgess AM, Manzari L, Sokolic L, Pogson J, Robins M, Mezey EL, Goonetilleke S, Cornell ED, et al. Neural basis of new clinical vestibular tests: Otolithic neural responses to sound and vibration. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2014; 41: 371–80.
56. De Juan Beltrán J, Virós Porcuna B, Orús Dotú C. Capítulo 2. Bases anatómicas del oído el hueso temporal. Libro virtual de formación en ORL. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC). 2013; 27 pp.
57. Denk W, Holt JR, Shepherd GM, Corey DP. Calcium imaging of single stereocilia in hair cells: Localization of transduction channels at both ends of tip links. *Neuron.* 2015;15(6): 1311–21
58. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):1047-58.
59. Derebery MJ, Rao VS, Siglock TJ, Linthicum FH, Nelson RA. Ménière's disease: an immune complex-mediated illness? *Laryngoscope.* 1991;101(3):225-9.
60. Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114(3):360-5.
61. Derebery MJ. Allergic management of Meniere's disease: an outcome study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(2): 174–82.
62. Desai SS, Zeh C, Lysakowski A. Comparative morphology of rodent vestibular periphery. I. Saccular and utricular maculae. *J. Neurophysiol.* 2005;93(1), 251–66.
63. Diamond C, Hornig JD, Liu R, O'Connell DA. Systematic review of intratympanic gentamicin in Ménière's disease. *J Otolaryngol.* 2003;32(6):351-61.
64. Dlugaiczyk J, Burgess AM, Curthoys IS. Activation of Guinea Pig Irregular Semicircular Canal Afferents by 100 Hz Vibration: Clinical Implications for Vibration-induced Nystagmus and Vestibular-evoked Myogenic Potentials. *Otol. Neurotol.* 2020; 41: 961–70.
65. Dobie RA, Syder JM, Donaldson JA. Electronystagmographica and audiologic findings in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 1982;94:19-27.

66. Don M, Kwong B, Tanaka C. A diagnostic test for Ménière's disease and cochlear hydrops: impaired high-pass noise masking of auditory brainstem responses. *Otol Neurotol.* 2005;26:711-22.
67. Don M, Kwong B, Tanaka C. An alternative diagnostic test for active Ménière's disease and cochlear hydrops using high-pass noise masked responses: the complex amplitude ratio. *Audiol Neurotol.* 2007;12:359-70.
68. Dumas G, Curthoys IS, Lion A, Perrin P, Schmerber S. The Skull Vibration-Induced Nystagmus Test of Vestibular Function-A Review. *Front Neurol.* 2017 Mar; 8:41.
69. Dumas G, De Waele C, Hamann KF, Cohen B, Negrevergne M, Ulmer E, et al. Skull vibration induced nystagmus test. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 2007; 124(4):173–83.
70. Dumas G, Lion A, Perrin P, Ouedraogo E, Schmerber S. Topographic analysis of the skull vibration-induced nystagmus test with piezoelectric accelerometers and force sensors. *Neuroreport (2016)* 27(5):318–22.
71. Dumas G, Perrin P, Ouedraogo E, Schmerber S: How to perform the skull vibration-induced nystagmus test (SVIN). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 may; 133(5).
72. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta Otolaryngol.* 2008; 128:255–62
73. Dumas G, Schmerber S, Lavieille JP. Nystagmus and vibratory test: evidence for mechanism. Material conditions and methods in the fast detection of unilateral vestibular lesions. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac (2003)* 120(5):286–95.
74. Dumas D, Michel J, Lavieille J, Charachon R, Ouedraogo E. Clinical value of the cranial vibratory test. A 3D analysis of the nystagmus. *J. Fr. D Otorhinolaryngol. Audiophonol. Chir. Maxillofac. Chir. Plast. De La Face* 1999; 48: 13–21.
75. Dumas G, Karkas A, Perrin P, Chahine K, Schmerber S. High-Frequency Skull Vibration-Induced Nystagmus Test in Partial Vestibular Lesions. *Otol. Neurotol.* 2011; 32: 1291–301
76. Dumas G, Lion A, Gauchard GC, Herpin G, Magnusson M, Perrin PP. Clinical interest of postural and vestibulo-ocular reflex changes induced by cervical muscles and skull vibration in compensated unilateral vestibular lesion patients. *J. Vestib. Res.* 2013; 23: 41–9.
77. Dumas G, Lion A, Karkas A, Perrin P, Perottino F, Schmerber S. Skull vibration-induced nystagmus test in unilateral superior canal dehiscence and otosclerosis: A vestibular Weber test. *Acta Oto-Laryngol.* 2014; 134: 588–600.
78. Dumas G, Michel J, Lavieille JP, Ouedraogo E. Semiologic value and optimum stimuli trial during the vibratory test: Results of a 3D analysis of nystagmus. *Ann. d'Otolaryngol. Chir. Cervico.* 2000; 117: 299–312.
79. Dumas G, Perrin P, Morel N, N'Guyen DQ, Schmerber S. Le test vibratoire osseux crânien dans les lésions vestibulaires périphériques partielles-Influence de la fréquence du stimulus sur le sens du nystagmus. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* 2005; 126 : 235–42.
80. Dumas G, Tan H, Dumas L, Perrin P, Lion A, Schmerber S. Skull vibration induced nystagmus in patients with superior semicircular canal dehiscence. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2019; 136: 263–72.

81. Dumas J, Lavieille G, Schmerber J, Sauvag S. Le Test Vibratoire Osseux Crânien. *Rev. SFORL*. 2004 ; 82: 8–14.
82. Düwel P, Walther LE, Haasler T, Westhofen M, Lückhoff A. Towards a cellular pathophysiology of Ménière's disease. *Laryngorhinootologie* 2005;84:412-7.
83. Elorza Arizmendi JFX, Bartual Pastor J. Vértigo de Ménière II. Incidencia según la edad, el sexo y la estación del año. *Anales ORL Iber-Amer*. 1982;6:469-78.
84. Murphy, Kenneth P. *Janeway's immunobiology*. Galard Science. 2020.
85. Engstrom et al. The morphology of the normal sensory cells. *Acta Otolaryngol*; 63(2): 5–19.
86. Fabre C, Tan H, Dumas G, Giraud L, Perrin P, Schmerber S. Skull Vibration Induced Nystagmus Test: Correlations with Semicircular Canal and Otolith Asymmetries. *Audiol Res*. 2021; 11: 618–28.
87. Fernández C, Goldberg JM, Baird RA. The vestibular nerve of the chinchilla. III. Peripheral innervation patterns in the utricular macula. *J Neurophysiol*. 1990 Apr;63(4):767-80.
88. Ferraro JA, Durrant JD. Electrocochleography in the evaluation of patients with Ménière's disease/endolymphatic hydrops. *J Am Acad Audiol*. 2006;17:45-68.
89. Filipo R, Barbara M. Natural history of Ménière's disease: staging the patients of their symptoms?. *Acta Otolaryngol*. 1997;526:10-3.
90. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol*. 2000;5(1):3-22.
91. Foster CA, Breeze RE. The Ménière attack: an ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues. *Med Hypotheses*. 2013;81(6):1108-15.
92. Fowler EP. Tinnitus, Vertigo and Deafness: Ménière's disease and Meniéiriform disorders. En: Coates GM, Schenck HP, Miller MV (eds.). *Otolaryngology*. Hagerstown, Maryland: WF Prior Company Inc; 1956. p. 1 -59.
93. Fraile J. Situación actual del tratamiento médico en la enfermedad de Ménière. Nuevos retos en la enfermedad de Ménière. Oviedo. 2017.
94. Fraile Rodrigo JJ, Pérez Delgado L. Pruebas de laboratorio en la enfermedad de Ménière. En Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;219-22
95. Frejo L, Gallego-Martínez A, Requena T, Martín-Sanz E, Amor-Dorado JC, Soto-Varela A, et al. Proinflammatory cytokines and response to molds in mononuclear cells of patients with Meniere disease. *Sci Rep*. 2018 Apr;8(1):5974.
96. Frejo L, Lopez-Escámez JA. Cytokines and Inflammation in Meniere Disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2022 Feb;15(1):49-59.
97. Fuse T, Aoyagi M, Funakubo T, et al. Short-term outcome and prognosis of acute low-tone sensorineural hearing loss by administration of steroid. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2002;64:6-10.
98. Gallego-Martínez A, López-Escámez JA. Genetic architecture of Meniere's disease. *Hear Res*. 2020 Nov;397:107872.
99. Gámez I, Herrera A, Doñamayor C, Llorente JM. La enfermedad de Meniere. Un estudio de su incidencia. *Acta Otorrinlaringol Esp*. 1988;39:85-8.
100. Gammara, V. Comportamiento del Nistagmus Inducido por Vibración (VIN) en Pacientes con Patología Vestibular Definida. 2018. Available online: <https://trobes.uv.es/discovery/fulldisplay?docid=alma991009434269806258&cont>

ext=L&vid=34CVA_UV:VU1&lang=ca&search_scope=cataleg_UV&adaptor=Local%20Search%20Engine&tab=Cataleg&query=title,contains,Comportamiento%20del%20Nistagmus%20Inducido%20por%20Vibraci%C3%B3n%20 (accessed on 21 December 2021).

101. García Berrocal JR, Ramírez Camacho R. Papel de la inmunidad en la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;83-90.
102. García-Berrocal JR. Glucocorticoides: el mejor tratamiento para la enfermedad inmunomediada del oído interno. En: García-Berrocal JR (ed.). Enfermedad inmunomediada de oído interno. Barcelona: Ars Médica; 2004. p. 143-50.
103. García-Valdecasas Bernal J, Aviñoa Arias A, Arjona Montilla C. Capítulo 4, Fisiología del sistema vestibular. En: Libro virtual de formación en ORL. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC). 2013; 5-6.
104. Gates GA. Ménière's disease review 2005. J Am Acad Audiol. 2006;17:16-26.
105. Gázquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Pérez-Garrigues H, González- Oller C, Acosta L, López-Escámez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Ménière's disease. PLoS One. 2011;6(10):e26759.
106. Gázquez Pérez I. *Bases inmunogenéticas de la enfermedad de Ménière: búsqueda de marcadores genéticos*. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 2012.
107. Geisler CD. From Sound to Synapse: Physiology of the Mammalian Ear. New York: Oxford University Press; 1998
108. Gentine A. Maladie de Ménière. En: Magnan J, Freyss G, Conraux C (eds.). Troubles de l'équilibre et vertiges. Paris: Soc Franç Otorhino- laryngologie et Pathologie Cervico-faciale; 1997. p. 418-27.
109. Georges, D. Stimulation with the Minishaker (Bruel Kjaer (B&K), Naerum, the Netherlands. In Proceedings of the Congress of the AAO-HNS New Orleans 2019, New Orleans, LA, USA, 16–18 September 2019.
110. Ghavami Y, Mahboubi H, Yau AY, Maducdoc M, Djalilian HR. Migraine features in patients with Ménière's disease. Laryngoscope. 2016;126(1):163-8.
111. Gibson WPR, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Ménière's disease. Otolaryngol Clin N Am. 1997;30(6):961-7
112. Gimeno-Vilar C, Rey-Marínez J, Pérez N. Active versus passive head-shaking nystagmus. Acta Otolaryngol. 2007;127(7):722-8.
113. Golberg JM. Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. Exp Brain Res. 2000;130:277-97.
114. Goldberg JM, Fernández C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. J Neuro-physiol 1971;34:635 – 60.
115. Gracia Simón L. *Evaluación del tratamiento intratimpánico con gentamicina y dexametasona en pacientes con enfermedad de Ménière*. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza. 2021; 168 pp.
116. Graham MD, Colton JJ. Transmastoid laberyntectomy: indications, technique and early postoperative results. Laryngoscope 1980;90:1253-62.

117. Gurkov R, Pyyko I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol*. 2016;263(1):S71-S81.
118. Hall JW III. Electrocochleography. Clinical Applications and Populations. En Hall JW III *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, Allyn and Bacon; 2007. p. 109-34.
119. Halmagyi G, Curthoys S. Clinical anatomy and physiology of the vestibular system. En: Bronstein A. *Vertigo and Imbalance*. London, United Kingdom: OXFORD university press; 2013. 79-97.
120. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. *Front Neurol*. 2017 Jun; 9(8):258.
121. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-9.
122. Hamann KF, Schuster EM. Vibration-Induced Nystagmus—A Sign of Unilateral Vestibular Deficit. *ORL*. 1999; 61: 74–9.
123. Hamid M, Trune D. Issues, indications and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;16(5):434-40.
124. Hashino E, Shero M, Salvi, RJ. Lysosomal augmentation during aminoglycoside uptake in cochlear hair cells. *Brain Research*. 2000;887(1), 90–7.
125. Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Postural instability in Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2004;14(1):37-46.
126. Hietikko E, Sorri M, Männikkö M, Kotimäki J. Higher prevalence of autoimmune diseases and longerspells of vertigo in patients affected with familial Ménière's disease: A clinical comparison of familial and sporadic Ménière's disease. *Am J Audiol*. 2014;23(2):232-7.
127. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE, Carey JP. Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *J. Neurophysiol*. 2005; 93(2), 643–655.
128. Hoeffding V, Feldman ML. Degeneration in the cochlear nerve of the rat following cochlear lesions. *Brain Res* 1988;449:104-15.
129. Hong SK, Koo JW, Kim JS, Park MH. Implication of vibration induced nystagmus in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2007;558:128-3.
130. Honrubia V. Fisiopatología del oído interno. Enfermedad de Ménière. En: Gil-Carcedo García LM, Marco Algarra J, Medina J, Ortega del Alamo P, Suárez Nieto C, et al. (eds.). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Proyectos Médicos. Tomo II*; 1999. p. 834-57.
131. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease
132. Huang CH, Young YH. Bilateral Meniere's disease assessed by an inner ear test battery. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:233.
133. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(6):644-51.
134. Ishiyama G, López I, Ishiyama A. Aquaporins and Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:332-6.
135. Jian H, Yu G, Chen G, Lin N, Wang H. Correlation between auditory-vestibular functions and estrogen levels in postmenopausal patients with Ménière's disease. *J Clin Lab Anal*. 2018:e22626.

136. Jiang M, Zhang Z, Zhao C. What is the efficacy of gentamicin on the incidence of vertigo attacks and hearing in patients with Meniere's disease compared with steroids? A meta-analysis. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3717-3727.
137. Judge PD, Janky KL, Barin K. Can the video head impulse test define severity of bilateral vestibular hypofunction? *Otol Neurotol* (2017) 38:730–6.
138. Junet P, Karkas A, Dumas G, et al. Vestibular results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Meniere's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):3011–8.
139. Kamei T. Delayed endolymphatic hydrops as a clinical entity. *Int Tinnitus J* 2004;10(2):137-43 e: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-6162.
140. Kampfe-Nordstrom C, Danckwardt-Lilliestrom N, Laurell G, Liu W, Rask-Andersen H. The human endolymphatic sac and inner ear immunity: macrophage interaction and molecular expression. *Front Immunol*. 2019 Feb;9:3181.
141. Kanzaki S. Gene Delivery into the Inner Ear and Its Clinical Implications for Hearing and Balance. *Molecules*. 2018;23(10):E2507.
142. Kim SH, Kim JY, Lee HJ, Gi M, Kim BG, Choi JY. Autoimmunity as a candidate for the etiopathogenesis of Ménière's disease: detection of autoimmune reactions and diagnostic biomarker candidate. *PLoS One*. 2014;9(10):e111039.
143. Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Ménière's disease using electrocochleography and glycerol and furosemide tests. *Acta Otolaryngol*. 2003;123:388-95.
144. Klis SFL, Smoorenberg GF. Osmotically induced pressure difference in the cochlea and its effect on cochlear potentials. *Hear Res*. 1994;75:114-20.
145. Klockars T, Kentala E. Inheritance of Ménière's disease in the finish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:713-7.
146. Kobayashi Y, Yagi T, Kamio T. The Role of Cervical Inputs in Compensation of Unilateral Labyrinthectomized Patients. *Clin Test Vestib Syst*. 1988; 42: 185–9.
147. Kontorinis G, Tailor H, Gaggini M, Crowther JA. Intratympanic Gentamicin Versus Labyrinthectomy: Inner Ear Sensitivity to Gentamicin and Impact on the Contralateral Labyrinth. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019 Nov;12(4):392-8.
148. Kusuki M, Sakashita T, Kubo T, Kyunai K, Ueno K, Hikawa C, Wada T, Nakai Y. Changes in distortion product otoacoustic emissions from ears with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1998;538:78-89.
149. Labella Caballero T. Prosper Ménière, el personaje y su entorno científico y social. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;97-105.
150. Lackner JR, Graybiel A. Elicitation of vestibular side effects by regional vibration of the head. *Aerosp Med*. 1974; 45: 11.
151. Lee JY, Kim MB. Change of VOR gain and pure-tone threshold after single low-dose intratympanic gentamicin injection in Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2020 Apr;140(4):314-18.
152. Lee SU, Kee HJ, Sheen SS, Choi BY, Koo JW, Kim JS. Head-shaking and vibration-induced nystagmus during and between the attacks of unilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2015;36: 865 – 72.

153. Lee SU, Kim HJ, Koo JW, Kim JS. Comparison of caloric and head-impulse tests during the attacks of Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2017;127(3):702-8.
154. Lee YJ, Park HJ, Shin JE, et al. Vibration-induced nystagmus in patients with vestibular disorders. *J Korean Bal Soc* 2007;6:192-5.
155. Legan PK, Rau A, Keen JN, Richardson GP. The mouse tectorins. Modular matrix proteins of the inner ear homologous to components of the sperm-egg adhesion system. *J Biol Chem*. 1997;272(13):8791-801.
156. Legent F, Perlemuter L, Vandenbruck C. Cahiers d'anatomie ORL. Maison et Cie, Paris. 1957.
157. Lejeune JM, Charachon R. New immunobiological tests in the investigation of Ménière's disease and sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 1992;112(2):174-9.
158. Lewis RF. Vestibular implants studied in animal models: clinical and scientific implications. *J Neurophysiol*. 2016;116(6):2777-88.
159. Li PM, Wang H, Northrop C, Merchant SN, Nadol Jr JB. Anatomy of the round window and hook region of the cochlea with implications for cochlear implantation and other endocochlear surgical procedures. *Otol Neurotol* 2007;28:641-8.
160. Lim MY, Zhang M, Yuen HW, Leong JL. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Ménière's disease: a systematic review. *Singapore Med J*. 2015;56(11):593-8.
161. Lin FR, Reed NS. The Pure-Tone Average as a Universal Metric-Knowing Your Hearing. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020. Published online.
162. Lin, Y, Mukherjee M, Stergiou N, Chien JH. Using mastoid vibration can detect the uni/bilateral vestibular deterioration by aging during standing. *J. Vestib. Res*. 2021, 1-10.
163. Liu W, Molnar M, Garnham C, Benav H, Rask-Andersen H. Macrophages in the human cochlea: saviors or predators: a study using super-resolution immunohistochemistry. *Front Immunol*. 2018 Feb;9:223.
164. López-Escámez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. M. Menière: Diagnostic criteria for Menière's disease according to the Classification Committee of the Bárány Society. *HNO*. 2017 Nov;65(11):887-93.
165. López-Escámez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière. Documento de consenso de la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) y la Korean Balance Society. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016 Jan-Feb;67(1):1-7.
166. López-Escámez JA, Cheng AG, Grill E, Liu TC. Editorial: Epidemiology and Genetics of Vestibular Disorders. *Front Neurol*. 2021 Sep 24;12:743379.
167. López-Escámez JA, Saenz-López P, Acosta I, Moreno A, Gázquez I et al. Association of a functional polymorphism of PTPN22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2010; 120:103-7.
168. López-Escámez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Pérez-Garrigues H, et al. HLA-DRB1*1101 allele may be associated with bilateral Meniere's disease in southern European population. *Otol Neurotol*. 2007;28: 891-5.

169. López-Escámez JA. Role of genomic medicine in middle and inner ear disease. *Acta Otorrinolaringo. Esp.* 2011; PMID: 21700264.
170. Lücke, K. A vibratory stimulus of 100 Hz for provoking pathological nystagmus. *Z. fur Laryngol. Rhinol Otol und Ihre Grenzgeb.* 197;52:716–20.
171. Luxford E, Berliner KI, Lee J, Luxford WM. Dietary modification as adjunct treatment in Ménière's disease: patient willingness and ability to comply. *Otol Neurotol.* 2013;34(8):1438-43.
172. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E et al. Gentamicin is primarily localized in vestibular type I hair cells after intratympanic administration. *JARO.* 2007;8(4):497–508.
173. MacDougall HG, Curthoys IS. Plasticity during vestibular compensation: the role of saccades. *Front Neurol* (2012) 3:21.
174. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Rogers SJ, Manzari L, Burgess AM, et al. A new saccadic indicator of peripheral vestibular function based on the video head impulse test. *Neurology* (2016) 87:410–8.
175. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 2009;73:1134–41.
176. Magnusson M, Padoan S, Karlberg M, Johansson R. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;485:120–2.
177. Magnusson M, Andersson G, Gómez S, Johansson R, Mårtensson A, Karlberg M, Fransson PA. Cervical muscle afferents play a dominant role over vestibular afferents during bilateral vibration of neck muscles. *J Vestib Res.* 2006; 16: 127–36.
178. Maier W, Marangos N, Aschendorff A. Lermoyez syndrome: electrocochleographic studies. *Laryngorhinootologie.* 1996;75(6):372- 6.
179. Mammano F, Ashmore JF. Reverse transduction measured in the isolated cochlea by laser Michelson interferometry. *Nature* 1993;365:838-41.
180. Mantokoudis G, Saber Tehrani AS, Kattah JC, Eibenberger K, Guede CI, Zee DS, Newman-Toker DE. Quantifying the vestibulo-ocular reflex with video-oculography: nature and frequency of artifacts. *Audiol Neurootol.* 2015;20(1):39-50.
181. Manzari L, Modugno GC. Nystagmus induced by bone (mastoid) vibration in otosclerosis: A new perspective in the study of vestibular function in otosclerosis. *Med Sci Monit.* 2008; 14: CR505–CR510.
182. Manzari L, Modugno GC, Brandolini C, Pirodda A. Bone Vibration-Induced Nystagmus Is Useful in Diagnosing Superior Semicircular Canal Dehiscence. *Audiol Neurotol.* 2008; 13: 379–87.
183. Marcotti W, van Nette, SM, Kros CJ. The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *Physiol J.* 2005; 567(2): 505–21.
184. Marín Garrido C, Fraile Rodrigo J, Naya Gálvez MJ, Samperiz LC, Hernández Montero E, Ortiz García A. Intra-tympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease: preliminary results. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53(5):326-32.
185. Marques P, Manrique-Huarte R, Pérez-Fernández N. Single intratympanic gentamicin injection in Ménière's disease: VOR change and prognostic usefulness. *Laryngoscope.* 2015; 125:1915–20.

186. Marques PS, Dias CC, Pérez-Fernández N, et al. Instrumental head impulse test changes after intratympanic gentamicin for unilateral definite Meniere's disease: a systematic review and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(5):943–951
187. Martín-Sanz E, Pérez-Fernández N. Gentamicina intratimpánica: análisis de nuestro protocolo. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004;55:270-6.
188. Martín-Sanz E, Sanz-Fernández R, Amador R. Radiología en la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;223-32
189. Martín-Sanz E, Diaz JY, Esteban-Sánchez J, Sanz-Fernández R, Pérez-Fernández. Delayed Effect and Gain Restoration After Intratympanic Gentamicin for Ménière's Disease. *N Otol Neurotol*. 2019 Jan;40(1):79-87.
190. Martín-Sanz E, Esteban Sánchez J, González Juliao M, Zschaeck Luzardo C, Mato Patino T, Rodrigañez Riesco L, Sanz Fernández R. Extratympanic electrocochleography in Ménière's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63(6):421-8.
191. Martín-Sanz E, Esteban-Sánchez J, González-Márquez R, Larrán-Jiménez A, Cuesta Á, Batuecas-Caletrío Á. Vibration-induced nystagmus and head impulse test screening for vestibular schwannoma. *Acta Oto-Laryngol*. 2021, 141, 340–7.
192. Martín-Sierra C, Requena T, Frejo L, Price SD, Gallego-Martínez A, Batuecas-Caletrío A, Santos- Pérez S, Soto-Varela A, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. A novel missense variant in PRKCB segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Ménière's disease. *Hum Mol Genet*. 2016;25(16):3407-15.
193. Mateijsen DJ, Van Hengel PW, Van Huffelen WM, Wit HP, Albers FW. Pure-tone and speech audiometry in patients with Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26:379-87.
194. Matos R, Navarro M, Pérez-Guillén V, Pérez-Garrigues H. The role of vertical semicircular canal function in the vertical component of skull vibration-induced nystagmus. *Acta Oto-Laryngol*. 2020; 140: 631–7.
195. McGarvie LA, Martínez-López M, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Horizontal eye position affects measured vertical VOR gain on the video head impulse test. *Front Neurol*. 2015; 6:58.
196. McInturff S, Burns JC, Kelley, MW. Characterization of spatial and temporal development of type I and type II hair cells in the mouse utricle using new cell-type-specific markers. *Biology Open*. 2018;7(11).
197. Megerian CA, et al. A mouse model with postnatal endolymphatic hydrops and hearing loss. *Hear Res* 2008;237:90-105.
198. Megerian CA. Diameter of the cochlear nerve in endolymphatic hydrops: implications for the etiology of hearing loss in Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2005;115:1525-35.
199. Ménière P. Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* 1861;16:597-601.
200. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops?. *Am J Otol* 2005;26:74-81.

201. Michel J. Nystagmus de Vibration de Hamann. *J. Fr. d'oto-Rhino-Laryngol.* 1995; 44: 339–41.
202. Michler SA, Illing RB. Molecular plasticity in the rat auditory brainstem: modulation of expresión and distribution of phosphoserine, phospho-CREB and TrkB alter noise trauma. *Audiol Neurootol* 2003;8:190-206.
203. Miller MH. Ménière's disease. *J Am Acad Audiol* 2006;17:4-5.
204. Miller MW, Agrawal Y. Intratympanic Therapies for Menière's disease. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2014 Sep 1;2(3):137-43.
205. Modugno G, Brandolini G, Piras C, Raimondi G, Ferr M. Bone Vibration-Induced Nystagmus (VIN) Is Useful in Diagnosing Vestibular Schwannoma (VS). In *Proceedings of the Sixth International Conference on Acoustic Neuroma, Los Angeles, CA, USA, 28 June–1 July 2011.*
206. Moller AR. Similirate between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000;11:115-224.
207. Moller MN, Kirkeby S, Vikesa J, Nielsen FC, Caye-Thomasen P. Gene expression demonstrates an immunological capacity of the human endolymphatic sac. *Laryngoscope.* 2015 Aug;125(8):E269–75.
208. Molnár A, Maihoub S, Gáborján A, Tamás L, Szirmai Á. Intratympanic gentamycine for Ménière's disease: is there a selective vestibulotoxic effect? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Jul;277(7):1949-54.
209. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezo, Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Ménière en Cantabria. *Acta Otorrinlaringol Esp* 2003;54:601-5.
210. Morales Angulo C, Rubio Suárez A, Mazón Gutiérrez Á. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009; 223-42.
211. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al. Water may cure patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 2006;116(8):1455-60.
212. Nakashima T, Naganawa S, Pyykko I, Gibson WP, Sone M, Nakata S, Teranishi M. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol Suppl.*2009;(560):5-8.
213. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.*2018;135(1S):S29-S32.
214. Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Time course of repeated intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2009;119(4):792-8.
215. Nuti D, Mandalà M. Sensitivity and specificity of mastoid vibration test in detection of effects of vestibular neuritis. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 2005, 25, 271–6.
216. Ohki M, Murofushi T, Nakahara H, Sugasawa K. Vibration-Induced Nystagmus in Patients with Vestibular Disorders. *Otolaryngol. Neck Surg.* 2003, 129, 255–8.
217. Oliva M, Martín García MA, Bartual J, Ariza A, García Teno M. Head-thrust test: its validity as a diagnostic clinical test. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1999;26:377-83.
218. *Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* Madrid: Proyectos Médicos; 1999. p 834-57.

219. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pig. *Am J Otolaryngol*. 2008;29(2):88-93.
220. Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Perez Fernandez N. Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2006;27(7):945-50.
221. Paparella MM, Griebie MS. Bilaterality of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 1984;97(3-4):233-7.
222. Paparella MM. Endaural labyrinthectomy. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2008;87(4):204.
223. Park H, Lee Y, Park M, Kim J, Shin J. Test-retest reliability of vibration-induced nystagmus in peripheral dizzy patients. *J Vestib Res*. 2010;20(6):427-31.
224. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*. 1999;109(7 Pt 2):1-17.
225. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, Golding JF, Harcourt JP, Bronstein AM. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016;388(10061):2753-62.
226. Patuzzi R. Ion flow in stria vascularis and the production and regulation of cochlear endolymph and the endolymphatic potential. *Hear Res*. 2011;277(1-2):4-19.
227. Pennings RJ, Bom SJ, Cryns K, Flothmann K, Huygen PL, Kremer H, et al. Progression of low-frequency hearing loss sensorineural hearing loss (DFNA6/14-WFS1). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:421-6.
228. Pereira N, et al. "Enfermedad de Ménière: caso clínico y revisión de la literatura." *Revista Hospital Clínico de Universidad de Chile* 19 (2008): 166-75.
229. Pérez Fernández N, Domínguez P, Manrique Huarte R, Calavia D, Arbizu L, García Eulate R, Álvarez Gómez L, Guajardo C, Zubieta JL. Endolymphatic hydrops severity in magnetic resonance imaging evidences disparate vestibular test results. *Auris Nasus Larynx*. 2019 Apr;46(2):210-7.
230. Pérez Fernández N, García Purriños F. Tratamiento intratimpánico. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;265-74.
231. Pérez Fernández N, Gimeno Vilar C. Diagnóstico de la enfermedad de Ménière. La exploración clínica. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;189-96.
232. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí-Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: Criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
233. Pérez Fernández N, Quesada Martínez JL. Enfermedad de Ménière. En: J Bartual Pastor, N Pérez Fernández (eds.). *El sistema vestibular y sus alteraciones*. Barcelona: Masson; 1999. p. 351-63.

234. Pérez Fernández N, Vázquez de la Iglesia F. Tratamiento médico del vértigo. *Rev Med Univ Navarra*. 2003; 4:60-3.
235. Pérez Garrigues H, López Escámez JA, Pérez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time Course of Episodes of Definitive Vertigo in Ménière's Disease. *Archives of Otolaryngology*. 2008.
236. Pérez Guillen MV, Pérez Garrigues H. El potencial vestibular miogénico evocado cervical en la enfermedad de Ménière. Universidad de Valencia. 2015.
237. Pérez López L, Belinchón de Diego A, Bermell Carrión A, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C. Enfermedad de Ménière y migraña. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:126-9.
238. Pérez N, Rama-López J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol* 2003;24:913-7.
239. Pérez N, Rama-López J. Vestibular function at the end of intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2005;15:49-58.
240. Pérez, N. Vibration induced nystagmus in normal subjects and in patients with dizziness. A videonystagmography study. *Rev. de Laryngol.-Otol.-Rhinol*. 2003, 124, 85–90.
241. Pérez R, Chen JM, Nedzelski JM. The status of the contralateral ear in established unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:1373-6.
242. Pérez Vázquez P. Diagnóstico de la enfermedad de Ménière. Valoración auditiva. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;197-208.
243. Phillips JO, Ling L, Nie K, Jameyson E, Phillips CM, Nowack AL, Golub JS, Rubinstein JT. Vestibular implantation and longitudinal electrical stimulation of the semicircular canal afferents in human subjects. *J Neurophysiol*. 2015;113(10):3866-92.
244. Pollak L. Audiovestibular findings in patients with delayed and idiopathic endolymphatic hydrops: a comparative study. *Am J Otolaryngol* 2004;25:151-6.
245. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(3):CD008234.
246. Qian X, He Z, Wang Y, Chen B, Hetrick A, Dai C, et al. Hair cell uptake of gentamicin in the developing mouse utricle. *Cell Physiol*. 2021 Jul;236(7):5235-5252.
247. Quagliari S, Gatti O, Rebecchi E, Manfrin M, Tinelli C, Mira E, Benazzo M. Intratympanic gentamicin treatment 'as needed' for Ménière's disease. Long-term analysis using the Kaplan-Meier method. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(6):1443-9.
248. Qvortrop K, Rostgaard J, Holstein-Ratholou NH. The inner ear produces a natriuretic hormone. *Am J Physiol* 1996;270:1073-7.
249. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease. Is there a link? *Neurology* 2002;59:1700-4.
250. Rambold HA. Economic management of vertigo/dizziness disease in a county hospital: video-head-impulse test vs. caloric irrigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2015) 272:2621–8.
251. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(1):38-41.

252. Rask-Andersen H, Danchwardt-Lilestrom N, Linthicum FH, et al. Ultraestructural evidence of merocrine secretion in the human endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:148-56.
253. Rauch SD. Meniere's disease: damaged hearing but reduced vertigo. *The Lancet*. 2016;388(10061):2716-7.
254. Rauch SD. Vestibular myogenic potentials. *Curr Opin Head Neck Surg* 2006;14:299-304.
255. Ren T, Brown NJ, Zhang M, Nuttall AL, Miller JM. A reversible ischemia model in gerbil cochlea. *Hear Res* 1995;92:30-7.
256. Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, Price SD, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Ménière's disease. *Hum Mol Genet*. 2015;24(4):1119-26.
257. Rey Martínez J, Batuecas Caletrió Á, Matíño E, Pérez Fernández N. HITCal: a software tool for analysis of video head impulse test responses. *Acta otolaryngol*. 2015; 35 (9):886-94
258. Robertson NF, Resendes BL, Lin JS et al. Inner ear localization of mRNA and protein products of COCH, mutated in the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2493-500.
259. Rockville M. Guidelines for Manual Pure-Tone Threshold Audiometry. 2005.
260. Rodríguez Leal L, Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Estadística descriptiva con SPSS. Ajuste a la normalidad. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. CTO EDITORIAL. Madrid, España. 2019.
261. Rodríguez Leal L, Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Análisis de variables categóricas. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
262. Rodríguez Leal L, Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Análisis de variables cuantitativas mediante test paramétricos. T de student y ANOVA. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.22-26.
263. Rodríguez Leal L, Alonso García M, Quirós González V, Martín Conejero A. Correlación de Pearson para variables cuantitativas. En: Martín Conejero A, Alonso García M, Quirós González V (eds). *Metodología básica de la investigación clínica*. Madrid: CTO EDITORIAL; 2019.
264. Román-Naranjo P, Parra-Perez AM, Escalera-Balsera A, Soto-Varela A, Gallego-Martinez A, Aran I, Perez-Fernandez N, Bächinger D, Eckhard AH, Gonzalez-Aguado R, Frejo L, Lopez-Escamez JA. Defective α -tectorin may involve tectorial membrane in familial Meniere disease. *Clin Transl Med*. 2022 Jun;12(6):e829.
265. Rose JE, Brugge JF, Anderson DJ, Hind JE. Phase-locked response to low-frequency tones in single auditory nerve fibers of the squirrel monkey. *J Neurophysiol*. 1967; 30(4):769-93
266. Rubio Suárez A, Morales Angulo C. Concepto y epidemiología de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;97-105.

267. Rutka J. Aminoglycoside Vestibulotoxicity. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;82:101-110.
268. Ryan AF, Mullen L. Molecular biology of hearing and tinnitus. En: Snow JB (ed.). *Tinnitus: Theory and Management.* London: BC Decker Inc. Hamilton; 2004. p. 43-51.
269. Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res.* 2018;368:28-40.
270. Sam G, Chung DW, van der Hoeven R, Verweij S, Becker M. The effect of intratympanic gentamicin for treatment of Ménière's disease on lower frequency hearing. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(4):780-3.
271. Sánchez E, López-Escámez JA, López-Nevot MA, et al. Absence of COCH mutations in patients with Meniere disease. *Eur J Hum Genet.* 2004;12 (1): 75-8.
272. Sánchez Fernández JM, Martínez Ibarguen A, Sánchez del Rey A y Santaolalla Montoya F. Anatomía y fisiología aplicada de los receptores vestibulares y de sus vías centrales. En: Basterra Alegría J. *Tratado de otorrinolaringología y patología cervicofacial.* Barcelona, España: ELSEVIER MASSON; 2009. 27-38.
273. Sánchez Sellero I, San Román Rodríguez E, Santos Pérez S, Rossi Izquierdo M, Soto Varela A. *Nutr Neurosci.* 2018 Nov;21(9):624-631 vestibular nucleus neurons in cats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:112-8.
274. Scarpa A, Ralli M, Cassandro C, Gioacchini FM, Alicandri-Ciuffelli M, Viola P, Chiarella G, de Vincentiis M, Cassandro E. Low-dose intratympanic gentamicin administration for unilateral Meniere's disease using a method based on clinical symptomatology: Preliminary results. *Am J Otolaryngol.* 2019 Nov-Dec;40(6):102289.
275. Schaaf H. Ménière's Disease. *Vertigo - Hearing Loss - Tinnitus: A Psychosomatically Oriented Presentation.* Springer. Bad Arolsen, Germany. 2021.
276. Schmidt W, Sarran C, Ronan N, Barrett G, Whinney DJ, Fleming LE, Osborne NJ, Tyrrell J. The Weather and Ménière's Disease: A Longitudinal Analysis in the UK. *Otol Neurotol.* 2017 Feb;38(2):225-33.
277. Shen Q, Magnani C, Sterkers O, Lamas G, Vidal PP, Sadoun J, et al. Saccadic velocity in the new suppression head impulse test: a new indicator of horizontal vestibular canal paresis and of vestibular compensation. *Front Neurol.* 2016; 7:160.
278. Shojaku H, Watanabe Y, Mizukoshi K, Kitahara M, Yazawa Y, Watanabe I, et al. Epidemiological study of severe cases of Ménière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;5202:415-8.
279. Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, Ito J, Kubo T, Suzuki M, Takumida M, Takeda N, Furuya N, Yamashita H. Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: a long-term survey by the peripheral vestibular disorder research Committee of Japan, formerly the Meniere's disease research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol.* 2009; 129(2):155-60.
280. Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs. surgery for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;100(1):6-16.
281. Sinno S, Schmerber S, Perrin P, Dumas G. Fifty Years of Development of the Skull Vibration-Induced Nystagmus Test. *Audiol Res.* 2021 Dec 30;12(1):10-21.

282. Sinno, S.; Perrin, P.; Abouchacra, K.S.; Dumas, G. The skull vibration-induced nystagmus test: A useful vestibular screening test in children with hearing loss. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2020, 137, 451–7.
283. Songer JE, Eatock RA. Tuning and timing in mammalian type I hair cells and calyceal synapses. *J Neurosci.* 2013;33:3706–24.
284. Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *Laryngoscope* 1993;103:277-85.
285. Spöndlin H. Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1984;112:76-82.
286. Steyger PS, Cunningham LL, Esquivel CR, Watts KL, Zuo J. Editorial: Cellular Mechanisms of Ototoxicity. *Front Cell Neurosci.* 2018;27(12):75.
287. Strupp M, Arbusow V, Dieterich M, Sautier W, Brandt T. Perceptual and oculomotor effects of neck muscle vibration in vestibular neuritis. Ipsilateral somatosensory substitution of vestibular function. *Brain* .1998; 121: 677–85.
288. Suneja SK, Potashner SJ, Benson CG. Plastic changes in glycine and GAB release and uptake in adult brain stem auditory nuclei alter unilateral middle ear ossicle removal and cochlear ablation. *Exp Neurol* 1998;151:273-8.
289. Suzuki JI, Tokumasu K, Goto K. Eye movements from single utricular nerve stimulation in the cat. *Acta Otolaryngol* 1969; 68:350 – 62.
290. Takeda T, Takeda S, Kakigi A. Effects of Glucocorticoids on the Inner Ear. *Front Surg.* 2021 Jan 11;7:596383.
291. Tapia Toca MC, Herraiz Puchol C, Antolí Candela F. Tratamiento médico de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;247-64
292. Tighilet B, Leonard J, Lacourt M. Betahistine hydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the rat. *J Ves Res.* 1995;5:53-66.
293. Tonndorf J. Endolymphatic Hydrops: Mechanical causes of hearing loss. *Arch Oto Rhino Laryng.* 1976;212:293-9.
294. Tonndorf J. Vestibular signs and symptoms in Ménière's disorder: mechanical considerations. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1983;95:421-30.
295. Trinidad-Ruiz G, Rey-Martínez J, Matíño-Soler E, Batuecas-Caletrío A, Martín-Sanz E, Pérez-Fernández N. Relevance of Artifact Removal and Number of Stimuli for Video Head Impulse Test Examination. *Ear Hear.* 2020 Sep/Oct;41(5):1397-1406.
296. Tumarkin A. The otolithic catastrophe: a new syndrome. *Br Med J* 1936;2:175-7.
297. Tuñón Gómez M, Lobo Duro DR, Brea Álvarez B, García-Berrocal JR. Diagnosis of endolymphatic hydrops by means of 3T magnetic resonance imaging after intratympanic administration of gadolinium. *Radiologia.* 2017;59(2):159-65.
298. Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, et al. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Meniere's disease. *Ear Hear.* 2014;35:e162–e169.
299. Ulmer E, Chays A, Bremond EG. Nystagmus induit par des vibrations: Physiopathogénie et intérêt en clinique. *Ann d'Otolaryngol Chir Cervico.* 2004; 121: 95–103.

300. Van Esch B, van der Zaag-Loonen H, Bruintjes T, van Benthem PP. Betahistine in Ménière's Disease or Syndrome: A Systematic Review. *Audiol Neurootol.* 2022;27(1):1-33.
301. Vargas Gamarra MF, Krstulovic C, Pérez Guillén V, Pérez-Garrigues H. Ipsilesional Nystagmus Induced by Vibration in Subjects With Ménière's Disease or Vestibular Schwannoma. *Otol Neurotol.* 2017 Jul;38(6):e168-e172.
302. Vázquez Muñoz MI, Gómez Tapiador MP, Oliva Domínguez M. Capítulo 35, síndromes vestibulares periféricos: enfermedad de Ménière, neuronitis vestibular, vértigo posicional paroxístico benigno, cirugía del vértigo. En: Libro virtual de formación en ORL. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC). 2013; 3-5.
303. Viana LM, Bahmad F Jr, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2014 Sep;124(9):2151-4.
304. Villaoslada Fuentes C, Fernández Nava M. J, Ferreira Cendón S, Villaoslada Fuentes R, Sánchez Gómez H, Batuecas Caletrío, Á. Pérdida de audición tras gentamicina intratimpánica en la Enfermedad de Ménière. Estudio retrospectivo. *Revista ORL.* 2021, 12(3), 243–52.
305. Vulovic V, Curthoys IS. Bone conducted vibration activates the vestibulo-ocular reflex in the guinea pig. *Brain Res. Bull.* 2011;86:74–81.
306. Weissbluth S, Sepúlveda V. The Skull Vibration-induced Nystagmus Test (SVIN) for Vestibular Disorders. *Otol Neurotol.* 2021; 42:646–658.
307. Watanabe TK. Nystagmus during an acute attack of Ménière's disease. *ENGReport* March 1996: 1-3.
308. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibuloocular reflex and catch-up saccades. *Neurology* 2008;70:454-63.
309. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology.* 2009;72:1417–24.
310. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Pratap S, Curthoys IS, et al. Inter-ocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing. *Prog Brain Res.* 2008;171:195–8.
311. Wegmann-Vicuña R, Manrique-Huarte R, Calavia-Gil D, Martín-Sanz E, Marques P, Perez-Fernandez N. Low-Dose Intratympanic Gentamicin for Unilateral Ménière's Disease: Accuracy of Early Vestibulo-Ocular Reflex Gain Reduction in Predicting Long-Term Clinical Outcome. *Front Neurol.* 2022 Mar;13:808570.
312. White JA, Hughes GB, Ruggieri PN. Vibration-Induced Nystagmus as an Office Procedure for the Diagnosis of Superior Semicircular Canal Dehiscence. *Otol Neurotol.* 2007; 28: 911–916.
313. Wright T. Meniere's disease. *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:4–15
314. Wu CL, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in acute low-tone sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2172-5.
315. Wu Q, Li X, Sha Y, Dai C. Clinical features and management of Meniere's disease patients with drop attacks. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Mar;276(3):665-672.

316. Wu Y, Zhou Y, Yu J, Song Z, Dai C, Wang J. Intratympanic gentamicin injection for refractory ménière's disease (MD) has potential effect in preventing contralateral MD occurrence. *Acta Oto-Laryngol.* 2021; 141:7, 657-62
317. Yacovino DA, Finlay JB. Intra-Attack Vestibuloocular Reflex Changes in Ménière's Disease. *Case Rep Otolaryngol.* 2016;2016:2427983.
318. Yagi T, Ohyama Y. Three-Dimensional Analysis of Nystagmus Induced by Neck Vibration. *Acta Oto-Laryngol.* 1996, 116, 167–9.
319. Yamanaka T, Amano T, Sasa M, et al. Prednisolone excitation of medial Caffeine intake and Menière's disease: Is there relationship?
320. Young YH, Huang TW, Cheng PW. Assessing the stage of Ménière's disease using vestibular evoked myogenic potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:815-8.
321. Young, E.; Fernández, C.; Goldberg, J.M. Responses of Squirrel Monkey Vestibular Neurons to Audio-Frequency Sound and Head Vibration. *Acta Oto-Laryngol.* 1977, 84, 352–60.
322. Zamora EG, Araújo PE, Guillén VP, Gamarra MFV, Ferrer VF, Rauch MC, Garrigues, HP. Parameters of skull vibration-induced nystagmus in normal subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol.* 2018: 275:1955–61.
323. Zhang Y, Soper J, Lohse CM, Eggers SD, Kaufman KR, McCaslin DL. Agreement between the Skull Vibration-Induced Nystagmus Test and Semicircular Canal and Otolith Asymmetry. *J Am Acad Audiol.* 2021;32:283–289.