



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE CIRURGIA

Programa de doctorado: 040-992G

Cirurgía en Otoneurooftalmología

EL POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO CERVICAL EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

MARÍA VANESA PÉREZ GUILLÉN

Otorrinolaringóloga

Dirigida por:

DR. HERMINIO PÉREZ GARRIGUES

PROF. CONSTANTINO MORERA PÉREZ

Valencia, 2015

D. CONSTANTINO MORERA PÉREZ, Profesor Titular de Otorrinolaringología del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

Y

D. HERMINIO PÉREZ GARRIGUES, Profesor Asociado de Otorrinolaringología del Departament de Cirurgia de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València y Jefe de Sección de Otoneurología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado: "**POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO CERVICAL EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE**", realizado bajo mi dirección en este departamento, por **MARÍA VANESA PÉREZ GUILLÉN** reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, expido el presente certificado a 30 de Septiembre de 2015.

Fdo. Prof. Dr. Morera Pérez

Fdo. Dr. Pérez Garrigues

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Pérez Garrigues, mi segundo padre, que hace que cada día me enamore más de la Otoneurología. Sin tu insistencia y tu ayuda, nunca se hubiera realizado esta tesis. Tus consejos hacen que cada día sea mejor persona.

Al Prof. Morera Pérez, que me dio la oportunidad de dedicarme a ésta, mi pasión.

A Alfons, que me ha acompañado, también, en este viaje. Y a mis hijas, que han sufrido esta etapa más que yo.

A mi madre, que se lo merece todo. Gracias por estar siempre ahí.

Al resto de mi familia que se ha volcado en este trabajo (revisiones, consultas ortográficas, comidas, canguros...)

A mis enfermeras (en especial a Ana Antón), compañeros de trabajo y a mis residentes que, de una forma u otra, me ensañáis cada día lo que es la palabra compañerismo.

Y a todos los que han ayudado a que este proyecto se haga realidad. Gracias por vuestros consejos, muestras de apoyo y palabras de ánimo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE	19
1.1 DEFINICIÓN	19
1.2. DATOS HISTÓRICOS	22
1.3. HISTOPATOLOGÍA	26
1.3.1 Hidrops endolinfático	
1.3.2 Fibrosis vestibular	
1.3.3 Rupturas del laberinto membranoso	
1.3.4 Fístulas del laberinto membranoso	
1.3.5 Órganos sensoriales	
1.3.6 Lesiones neuronales	
1.3.7 Saco endolinfático	
1.4 ETIOPATOGENIA	31
2. POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO	41
2.1 DEFINICIÓN	41
2.2 LA VÍA SACULO-CERVICAL	432
2.3 HISTORIA DE LOS PVME	454
2.4 TÉCNICA DE REGISTRO	5049
2.4.1. Estimulación vestibular	
2.4.2 Electrodos	
2.4.3. Registro electromiográfico	
2.4.4. Otros parámetros de registro	
2.4.5. Parámetros de estudio en los PVME	
2.4.6. Aplicaciones clínicas de los PVME	

3.POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE	59
3.1 HIDROPS COCLEAR	59
3.1.1 Hipoacusia súbita en bajas frecuencias	
3.1.2 EM ó Sordera brusca	
3.1.3 Estadio de la EM	
3.2 HIDROPS SACULAR.....	61
3.2.1 PAA aumentado	
3.2.2 Crisis de vértigo	
3.2.3 EM diferida	
3.2.4 Crisis de Tumarkin	
3.2.5 EM Bilateral	
3.2.6 Hidrops sacular asintomático	
OBJETIVOS.....	67
MATERIAL Y MÉTODO	
1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	71
2. MUESTRAS ESTUDIADA.....	71
3. AUTORIZACIÓN PARA EL ESTUDIO.....	72
4. DATOS CLÍNICOS RECOPIADOS.....	72
5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS REALIZADAS.....	74
5.1 Valoración del equilibrio estático y dinámico	
5.2 Valoración de la función canalicular	
5.3 Valoración de la función utricular	
5.4 Valoración de la función sacular	
5.5 Valoración de la función coclear	
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81

RESULTADOS

1. PVME.....	85
1.1 Presencia o ausencia de respuesta	
1.2 Latencia	
1.3 Amplitud	
2. RELACIÓN CON LOS DATOS CLÍNICOS.....	88
2.1 Resultados de los PVME en función del oído afecto	
2.2 Resultados de los PVME en función de la edad	
2.3 Resultados de los PVME en función de los antecedentes personales	
2.4 Resultados de los PVME en función de los años de evolución	
2.5 Resultados de los PVME en función de la fecha de la última crisis y su duración	
2.6 Resultados de los PVME en función del índice vertiginoso en los 2 últimos meses y en los 6 últimos meses	
2.7 Resultados de los PVME en función de la intensidad del acúfeno	
2.8 Resultados de los PVME en función de la inestabilidad al caminar	
2.9 Resultados de los PVME en función de la plenitud ótica en las crisis de vértigo	
3. RELACIÓN CON PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	94
3.1 Resultados de los PVME en función del Test de up and go	
3.2 Resultados de los PVME en función del Test Unterberger	
3.3 Resultados de los PVME en función del vHIT	
3.4 Resultados de los PVME en función de la audiometría	
3.5 Resultados de los PVME en función de la vertical visual subjetiva	

DISCUSIÓN

1. PVME.....	103
1.1 Presencia o ausencia de respuesta	
1.2 Latencia	
1.3 Amplitud	

2. PVME / DATOS CLÍNICOS.....	107
2.1 Oído afecto	
2.2 Edad	
2.3 Antecedentes clínicos	
2.4 Años de evolución	
2.5 Fecha última crisis, su duración e índice vertiginoso	
2.6 Intensidad del acúfeno	
2.7 Sensación de plenitud ótica en las crisis	
3. PVME / PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	112
3.1 Estudio del equilibrio	
3.2 vHIT	
3.3 Audiometría	
3.4 Vertical visual subjetiva	
CONCLUSIONES.....	117
BIBLIOGRAFÍA.....	121

ABREVIATURAS

AAO-HNS: Academia americana de otolaringología – cirugía de cabeza y cuello

CSC: Canales semicirculares

DHI: Dizziness handicap inventory

DVA: Déficit vestibular agudo

EM: Enfermedad de Ménière

EMD: Enfermedad de Ménière diferida

EMF: Enfermedad de Ménière Familiar

EMG: Electromiográfica

HE: Hidrops endolinfático

HSBF: Hipoacusia súbita en bajas frecuencias

HTA: Hipertensión arterial

MECM: Músculo esternocleidomastoideo

NMDA: N-metil-D-aspartato

NOS: Óxido nítrico sintetasa

OD: Oído derecho

OI: Oído izquierdo

PAA: Porcentaje de asimetría de la amplitud

PTA: Pure tone average

PVME: Potencial vestibular miogénico evocado

ROS: Especies reactivas de oxígeno

RVC: Reflejo vestibulocervical

SD: Desviación estándar (standard deviation)

SDCS: Síndrome de Dehiscencia del CSC superior

SV: Schwannoma vestibular

VPPB: Vértigo posicional paroxístico benigno

vHIT: Video Head Impulse Test

VVS: Vertical visual subjetiva

VOR: Reflejo vestíbulo-ocular

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Jean Pierre Flourens

Figura 2: Prosper Ménière

Figura 3: Dilatación del sáculo en contacto con la platina del estribo. Modificada de Schuknecht

Figura 4: Fibrosis vestibular. Modificado de Merchant

Figura 5: Ruptura membrana de Reissner en cobayas. Modificada de Takumida

Figura 6: Dogma central para la EM propuesto por Kiang

Figura 7: Modificación del dogma central para la EM. Modificada de Merchant

Figura 8: Acuaporina. Modificada de Rodríguez Padrón

Figura 9: Registro del RVC

Figura 10: Representación vía sáculo-cervical

Figura 11: Localizaciones estudiadas del MECM. Modificada de Scheykholeslami

Figura 12: Registro invertido de las ondas p13 y n23 en el PVME

Figura 13: Registro del PVME con estímulo acústico a 65dB en paciente con SDCS

Figura 14: Porcentaje en función del sexo en la población de sana y en pacientes

Figura 15: Pantalla de registro del vHIT

Figura 16: vHIT normal

Figura 17: vHIT patológico con disminución de ganancia en OD y sacadas over

Figura 18: Imagen de la pantalla a corregir por el paciente

Figura 19: Pantalla de registro del PVME

Figura 20: Registro de PVME: normal en OD (en rojo) y tras la corrección EMG (en negro), con las ondas p13 y n23 marcadas, y ausencia de respuesta en el OI (en azul)

Figura 21: Representación de la presencia o ausencia de los PVME en pacientes con EM unilateral y bilateral

Figura 22: Representación de las alteraciones de los PVME en pacientes mayores o menores de 60 años

Figura 23: Representación de los antecedentes clínicos de los pacientes con EM unilateral o bilateral (Diabetes, HTA, Dislipemia y Migraña)

Figura 24: Representación de la distribución de los pacientes según el tipo de su última crisis de vértigo

Figura 25: Distribución del número de pacientes según el índice vertiginoso en los 2 últimos meses

Figura 26: Distribución del número de pacientes según el índice vertiginoso en los 6 últimos meses

Figura 27: Distribución de los pacientes según la intensidad del acúfeno medida mediante una escala analógica-visual

Figura 28: Distribución de los pacientes según la inestabilidad en la deambulación medida mediante una escala analógica-visual

Figura 29: Representación audiométrica global de los oídos afectados de EM

Figura 30: Representación de los diferentes estadios de la enfermedad en función del PTA

Tabla 1: Resultados globales de latencias p13 y n23 (media, desviación estándar y rango) distribuidos por grupo control, oídos enfermos en pacientes con EM (oídos afectados EM) y oídos sanos de los pacientes con EM (contralateral al oído afecto).

Tabla 2: Resultados globales de la amplitud de la onda (media, rango, media-log y desviación estándar-log) distribuidos por grupo control, oídos enfermos en pacientes con EM (oídos afectados EM) y oídos sanos de los pacientes con EM (contralateral al oído afecto).

Tabla 3: Correlación antecedentes clínicos y alteración de los PVME

Tabla 4: Resultados globales (media, desviación estándar y rango) de los años de evolución de los diferentes síntomas de la enfermedad expresada en años

Tabla 5: Correlación años de evolución de los síntomas y alteración de los PVME

Tabla 6: Resultados audiométricos globales (media y desviación estándar) distribuidos por frecuencias de los oídos afectados de EM

Tabla 7: Resultados audiométricos promedio (media y desviación estándar) de los oídos afectados de EM distribuidos en grupos de frecuencias

Tabla 8: Correlación entre la hipoacusia, dependiendo de cada grupo de frecuencias, y la alteración de los PVME

Tabla 9: Resultados globales (media, desviación estándar y rango) de la Vertical Visual Subjetiva en los sujetos control y enfermos expresada en grados de desviación.

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Prosper Ménière describió los síntomas de la enfermedad que lleva su nombre en 1861. A pesar del tiempo transcurrido, todavía no están claros muchos aspectos de esta entidad. En los últimos años se están realizando importantes avances en el estudio de su etiología, evolución, técnicas de exploración y tratamiento.

1.1 DEFINICIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) es una afectación del oído interno de etiología desconocida, que clínicamente se manifiesta por la asociación de crisis recurrentes de vértigo, sensación de plenitud ótica, pérdida de audición y acúfenos. La Academia Americana de Otorlaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (AAO-HNS) (1; 2) considera la EM como un síndrome idiopático de hidrops endolinfático (HE) que se entiende como una dilatación del laberinto membranoso debido a un aumento de endolinfa en relación con la perilinfa.

El *Committee on Hearing and Equilibrium* of AAO-HNS estableció requisitos para poder efectuar el diagnóstico de EM, que han ido modificándose en distintas etapas. En 1972 la AAO-HNS subdividió la enfermedad en: EM vestibular y EM coclear. La EM vestibular venía definida por episodios vertiginosos característicos de EM que cursaban sin pérdida auditiva, y EM coclear para denominar a un cuadro de hipoacusia y acúfenos similar a la EM, pero sin cursar con crisis de vértigo (3). Posteriormente, en 1985, la misma Academia suprime esta subdivisión (4). En la actualidad se siguen las recomendaciones de la AAO-HNS, publicadas en 1995 (1). Para efectuar el diagnóstico de EM Definitiva deben cumplirse las siguientes premisas (1; 2):

- a) Haber padecido al menos dos episodios típicos de vértigo. Podemos considerar un episodio típico de vértigo cuando se trate de un vértigo espontáneo, rotatorio, con

una duración superior a 20 minutos, que obliga al paciente a cesar toda actividad y que continuará con astenia y sensación de desequilibrio durante unos días. Generalmente se acompaña de importante cortejo vegetativo y durante la crisis siempre aparece un nistagmo horizontal u horizonte-rotatorio.

b) La hipoacusia, de tipo neurosensorial, debe constatarse audiométricamente al menos en una ocasión. Aunque es frecuente una pérdida de audición fluctuante en la fase inicial de la enfermedad, esta característica no siempre está presente, por lo que no es esencial para el diagnóstico.

c) Los acúfenos, la plenitud ótica o ambas deben estar presentes en el oído afecto para poder realizar el diagnóstico.

Además, la AAO-HNS de acuerdo a estos preceptos establece una escala con cuatro categorías (1; 2):

1) EM Segura o Cierta: Cumple todos los requisitos clínicos y además se ha podido comprobar histológicamente.

2) EM Definitiva: Cumple todos los requisitos clínicos y se han excluido otras etiologías que puedan provocarlos, pero no se ha efectuado estudio histológico.

3) EM Probable: Presenta acúfenos e hipoacusia pero sólo ha tenido una crisis de vértigo. Se han excluido otras etiologías.

4) EM Posible: Ha presentado varios episodios de vértigo sin poder documentar la hipoacusia o, la pérdida de audición está documentada pero no tiene los episodios de vértigo característicos. Serían las formas equivalentes a las definiciones más antiguas de EM vestibular y EM coclear.

Se considera Síndrome de Ménière cuando existe una etiología posible (lúes, procesos autoinmunes del oído, traumatismos, enfermedad de Cogan, etc.) para la asociación de los síntomas propios de la EM. Pero, sólo cuando la etiología es desconocida (idiopática) podremos diagnosticarlo como EM. Para que un caso sea considerado bilateral se exigen los mismos criterios para cada uno de los dos oídos.

Recientemente, se ha elaborado un documento de consenso por parte de las principales sociedades científicas relacionadas con la especialidad de otoneurología. En él se incluyen nuevos criterios diagnósticos de la enfermedad y se definen clínicamente sus síntomas (5). El documento clasifica la EM en:

1) EM Definitiva:

- A) 2 o más episodios de vértigo rotatorio con una duración de 20 minutos a 12 horas.
- B) Hipoacusia en frecuencias bajas-medias en un oído, definiendo el oído afecto, audiométricamente constatado al menos en una ocasión antes, durante o después de un episodio de vértigo.
- C) Síntomas aurales fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud ótica) en el oído afecto.
- D) No encuadrable en otros diagnósticos vestibulares

2) EM Probable:

- A) 2 o más episodios de vértigo rotatorio con una duración de 20 minutos a 24 horas.
- B) Síntomas aurales fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud ótica) en el oído afecto.
- C) No encuadrable en otros diagnósticos vestibulares

1.2 DATOS HISTÓRICOS

No resulta sencillo encontrar literatura médica sobre el oído anterior a 1838; destacan los dos libros publicados por Itard en 1821 y por Kramer en 1836 (6). Este último autor, es el primero en distinguir entre enfermedades del oído medio y externo y las enfermedades del oído interno. En cambio fue incapaz de diferenciar entre patología del laberinto y del sistema nervioso pensando que la diferencia era más filosófica que real.

Hasta 1861 se consideraba que el vértigo era producido por una apoplejía cerebral y se desconocía la responsabilidad del oído interno sobre el equilibrio. Todo el laberinto, cuya anatomía se conocía bastante a la luz de los conocimientos de aquella época, se creía que servía para oír. La cóclea intervendría en el análisis de la naturaleza y frecuencia del sonido, los sistemas otolíticos en la amplificación y los canales semicirculares serían responsables de la audición por vía ósea y de la detección de la dirección de la fuente sonora. En la solución de este error intervinieron dos personas fundamentalmente, Flourens y Menière.

Jean Pierre Flourens, (6) (Maureilhan, 1794 – Montgeron, 1857).



Figura 1: Jean Pierre Flourens

Era secretario de la Academia de las Ciencias de París y trabajaba en el estudio de las ciencias básicas. En 1824, basado en sus estudios sobre el equilibrio en animales describió

cómo la destrucción de los canales semicirculares (CSC) en la paloma producía desviaciones de la cabeza, de los ojos, giros y pérdida de equilibrio. El fenómeno era independiente de cualquier lesión del sistema nervioso central. Sintetizaba además como la lesión de cada canal provocaba desplazamientos en distintos sentidos, si bien esta idea no fue del todo aceptada en el mundo científico y no tomó cuerpo hasta 1861 con los trabajos de Prosper Ménière, siendo todavía cuestionada hasta 1870. Dado que Flourens tenía poco contacto con la medicina clínica, sus trabajos, en un principio, no trascendieron al campo médico, con lo que los libros de otología previos a 1881 no reflejan aún el papel de los canales en el equilibrio.

Prosper Ménière, (7) (Angers, 1799 – París, 1862)

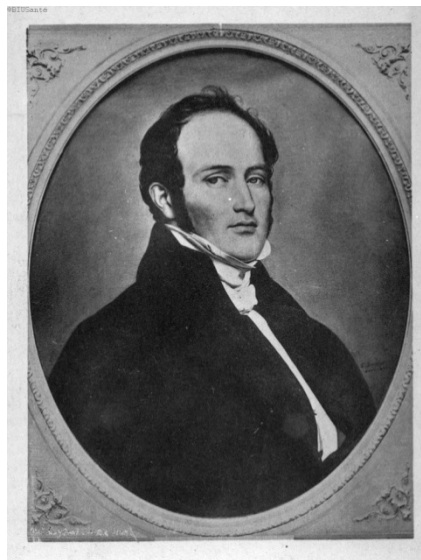


Figura 2: Prosper Ménière

No trabajó en sus inicios como otorrinolaringólogo. Fue en 1838 cuando comenzó en la otología sustituyendo a Jean Marie Gaspard Itard (1775-1838) en el cargo de director del Instituto Real para los Sordos y Mudos de París. Desde entonces, aplicaba sus conocimientos de medicina interna a la patología del oído y resaltaba lo importante que era una cuidadosa exploración para un diagnóstico correcto.

Los trabajos de Ménière fueron claves para la definición de esta enfermedad, de ahí que se acuñara con su nombre. Sus ideas empezaron a difundirse en 1948 en notas que escribió en su traducción del libro de otología de Kramer “Traité des Maladies de l’Oreille”. En una nota a pie de página indica discrepancias con el autor sobre la función del oído interno y describe los hallazgos observados en la autopsia realizada a una niña que había padecido días antes de morir un cuadro importante de vértigos y sordera. Pero fue en 1861 cuando sus trabajos se divulgaron especialmente. Este año impartió una conferencia en la Academia Imperial de Medicina “On a particular kind of hearing loss resulting from lesions of the inner ear” y publicó cinco artículos en la Gaceta Médica de París (traducidos por Atkinson (8) en 1961) en los que definitivamente relaciona el laberinto posterior con el vértigo. En los cuatro primeros describe y argumenta los casos clínicos observados para luego sintetizar en el quinto artículo que la coincidencia de vértigos, sordera (gradual o súbita), acúfenos y plenitud ótica se agrupan en una patología de los canales semicirculares, siendo la causa una efusión hemorrágica en los mismos, sin coexistir con una lesión del oído externo ni del oído medio ni con ningún trastorno neurológico. La confirmación de que el proceso radicaba en el oído interno se basaba en tres hechos:

1. Los trabajos de Flourens que relacionaban el oído interno con el equilibrio
2. Observación de casos en que injurias al oído interno (traumas) provocan vértigo y sordera.
3. El caso que vivió personalmente, y que había referido anteriormente en el libro de Kramer, con el resultado de la autopsia: lesión hemorrágica en los canales semicirculares, sin lesión en el sistema nervioso central, ni en la cóclea ni en el vestíbulo. El que no apareciera lesión en la cóclea y que la niña falleciera fue motivo para que algunos criticaran la exactitud de los resultados (9).

Otros personajes relevantes en el estudio de la enfermedad, y con aportaciones notables para su conocimiento, fueron:

Adam Politzer (10). Estuvo en París donde conoció a Ménière. Siendo jefe del departamento de otología en Viena fue de los primeros en reconocer los trabajos de Ménière y, junto con Voltolini, utilizar el término EM. En su libro de 1884 la clasifica en el capítulo de hemorragias del laberinto.

Knapp (10), en 1871 explica la sordera brusca descrita por Ménière como un aumento de la presión intralaberíntica similar a lo que sucedería en el glaucoma.

Fere y Demars (9) publican en los Archives de Otolology en 1880 una descripción de la EM similar a los conceptos actuales: “ataques de vértigo de breve duración separados por periodos más o menos largos de calma, con el tiempo los ataques se hacen más frecuentes y finalmente provocan un estado vertiginoso interrumpido por periodos de exacerbación”.

Dida Dederding (10) realiza su tesis sobre la EM en 1929 proponiendo una dieta restrictiva de sal para el tratamiento. Años después ella misma sufre la enfermedad.

Lake (11) y **Milligan** (12) en 1904 describen por separado la primera intervención para la EM, la laberintectomía. **Dandy** (13) describe 9 casos de neurectomía vestibular para tratar la EM en 1928 y 401 pacientes en 1941 con una única muerte postquirúrgica.

Guild (14) en 1927 demuestra el flujo del líquido endolinfático y su reabsorción en el saco endolinfático inyectando partículas de tinta china en la endolinfa. En el mismo año Portmann describe la descompresión del saco como tratamiento.

Portmann (15) postulaba la relación del saco endolinfático con la reabsorción de la endolinfa. Por ello consideró la posibilidad de abrir el saco en los pacientes con vértigo tipo Ménière. La primera operación la hizo el 26 de enero de 1925.

Kyoshiro Yamakawa (10) descubre el HE en estudios del hueso temporal y lo publica en 1938 en una revista japonesa en alemán. Probablemente éste sea el motivo de que tarde en conocerse su trabajo en el mundo occidental, pero su publicación es seis meses anterior a la de Hallpike que es a quien normalmente se atribuye la primera autopsia que describe el HE.

Hallpike y Cairns (16). Hallpike tenía el puesto de neurólogo en el Instituto de otología del Hospital Middlesex de Londres y Cairns era neurocirujano. Presentaron, en 1938, el HE en las autopsias de dos pacientes fallecidos tras neurectomía vestibular.

A partir de este momento persisten aún ciertas controversias pero se asientan las bases sobre las que descansaran los conceptos actuales, y hemos de reconocer que todavía tenemos grandes lagunas en los conocimientos.

1.3 HISTOPATOLOGÍA

En los exámenes histopatológicos de oídos con EM realizados hasta la actualidad encontramos diferentes hallazgos que describiremos a continuación, siendo el más exhaustivamente descrito el HE.

1.3.1 Hidrops endolinfático

El HE (Figura 3) se caracteriza por una dilatación de los espacios endolinfáticos del laberinto membranoso del oído interno, consecuencia del aumento de endolinfa, bien por aumento de su producción o disminución de la reabsorción (17; 18).

Diferentes estudios han subrayado la importancia de destacar el HE en la EM (19). Como ya comentamos anteriormente, en 1938 Hallpike and Cairns (16) y Yamakawa (18), de forma independiente, detectaron HE en autopsias de especímenes de pacientes con EM, hallazgos confirmados en numerosos estudios posteriores (20; 21; 22; 23). Rauch et al. (24) constataron

en 1989, en un estudio doble ciego basado en la historia clínica y el análisis histopatológico del hueso temporal, que de 119 pacientes, existía HE en los 13 pacientes que habían padecido una EM clínica, mientras que de los 106 individuos sin síntomas clínicos, solo encontraron 6 casos de HE.

En el inicio de la EM, la dilatación del laberinto membranoso afecta únicamente al conducto coclear y al sáculo. Conforme ésta avanza la dilatación implica a todos los espacios del laberinto membranoso. En el conducto coclear se produce una deformación de la membrana basilar, que puede ser localizada o generalizada (25). Lo usual es que comience a nivel del ápex y que se extienda luego al resto de la cóclea, pudiendo ocupar toda la rampa vestibular y pasar a la rampa timpánica a través de la helicotrema. Según un estudio realizado por Paparella (26), en el 60% de los casos, en el vestíbulo, el sáculo se dilata hasta contactar con las paredes óseas, incluida la cara vestibular de la platina del estribo, cubriéndola y en ocasiones fijándose mediante adherencias. Las paredes del utrículo y de las ampollas se distienden y distorsionan (27), si bien suelen verse afectadas con menor frecuencia, probablemente por la acción de la válvula utrículoendolinfática.

Merchant y cols. (28) estudiaron 28 huesos temporales de pacientes con síndrome de Ménière y sobre un grupo control buscaron la relación entre HE y síntomas de la enfermedad. En los pacientes con síntomas clásicos de EM aparecía HE en un oído al menos, pero los huesos temporales que presentaban HE no todos ellos correspondían a sujetos con los síntomas clásicos de la enfermedad.

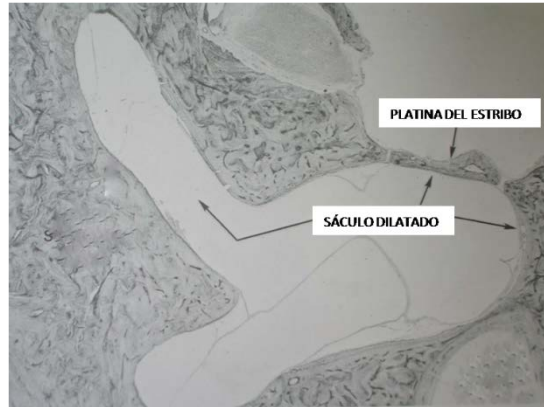


Figura 3: Dilatación del sáculo en contacto con la platina del estribo. Modificada de Schuknecht (29)

Postulan que el HE es una señal de la alteración de la homeostasis y que, por lo tanto, podría considerarse un marcador histológico de la EM más que el responsable de los síntomas. Existen además otros casos publicados de HE asintomáticos (30), así como pacientes diagnosticados de EM sin confirmación histológica de HE tras su autopsia (30; 31).

1.3.2 Fibrosis vestibular

Con frecuencia en oídos con HE se observa proliferación de tejido fibroso en el interior del laberinto. A veces existe una capa de tejido fibroso entre la pared del sáculo dilatado y la superficie de la platina del estribo (Figura 4). En ocasiones estas bandas fibrosas pueden cruzar el vestíbulo desde la platina hasta la mácula del utrículo causando un signo de Hennebert positivo (un signo de la fístula sin fístula) que está presente en el 30% de los oídos con EM (32).

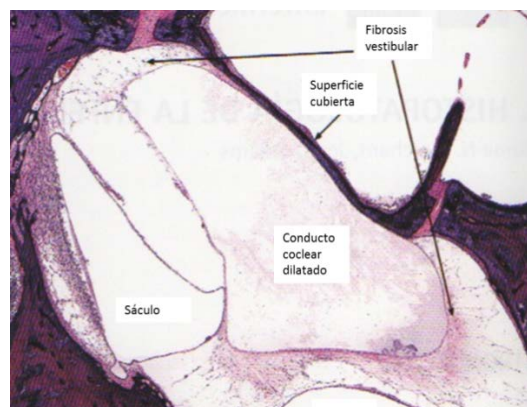


Figura 4: Fibrosis vestibular. Modificado de Merchant (33)

1.3.3 Rupturas del laberinto membranoso

Dilatación, evaginaciones, rupturas y colapso pueden ocurrir en cualquier parte del laberinto membranoso. Excepcionalmente se ha descrito en la parte no ampular de los conductos semicirculares. No está claro si las evaginaciones del laberinto membranoso son causadas por la ruptura de la capa interna de la pared seguida de una distensión de la capa externa o si se produce la ruptura de ambas capas y se cicatrizan gracias a una proliferación fibrosa.

1.3.4 Fístula del laberinto membranoso

Pueden existir fístulas entre el sistema endolinfático dilatado y los espacios perilinfáticos. Éstas pueden ser las responsables en ocasiones de los prolongados períodos de remisión de los síntomas que son comunes en la EM. Schuknecht y Rütther (34) observaron fístulas en 18 de los 46 oídos con HE. En la mayoría de los casos la fístula estaba localizada entre el sáculo y el espacio perilinfático del vestíbulo.

1.3.5 Órganos sensoriales

En las etapas iniciales de la EM, no hay pérdida de población de células ciliadas ni en el órgano de Corti ni en los órganos sensoriales vestibulares. Por tanto, la pérdida de audición y la menor respuesta en los test calóricos se deben atribuir a causas mecánicas, bioquímicas u otras causas (35). En cambio, en etapas avanzadas sí que existen cambios morfológicos permanentes en los órganos sensoriales:

- a) En el órgano de Corti se observa pérdida de células ciliadas, atrofia de las células de soporte, colapso de la membrana de Reissner y distensión o atrofia de la membrana tectoria (29). Estas lesiones predominan en el ápex y, a veces, se acompañan de una pérdida de las neuronas correspondientes.

- ↳ En el vestíbulo, hay una severa dilatación o colapso de las paredes ampulares que puede interferir con el movimiento de la cúpula (36). La mácula utricular puede estar desplazada por la expansión del sáculo. Puede llegar a existir una atrofia severa de los órganos sensoriales en etapas avanzadas. Un análisis cuantitativo de la densidad de sus células ciliadas demuestra que la densidad de las células tipo I se encuentra dentro del rango normal, pero existe una disminución de las células ciliadas tipo II para las tres crestas ampulares y ambas máculas (37).

En los pacientes que están afectados con EM de forma unilateral, en el oído contralateral también se han encontrado cambios significativos comparándolos con oídos normales. Kanya et al. (38) realizaron un análisis cuantitativo de: células del ganglio espiral, pérdida de las células ciliadas cocleares, área de la estría vascular y la densidad de los fibrocitos en el ligamento espiral. Para ello incluyeron 14 huesos temporales de 7 sujetos con EM bilateral, 30 huesos temporales de 15 sujetos con EM unilateral y 17 huesos temporales como control de 12 sujetos sin enfermedad. Los resultados de este estudio fueron sorprendentes ya que mostraban que: 1) El número medio de células del ganglio espiral en el oído contralateral era menor que en los controles normales y 2) La media de células ciliadas también fue significativamente menor así como una mayor atrofia de la estría vascular, no encontrándose una mayor densidad de fibrocitos. Con ello concluyeron que, el oído contralateral de los pacientes con EM unilateral estaba significativamente más dañado que si se comparaba con oídos internos de sujetos normales.

1.3.6 Lesiones neuronales

La población neuronal en el ganglio espiral es normal en las etapas iniciales de la EM (29). La alteración estructural y la atrofia a nivel de los órganos sensoriales pueden provocar una degeneración neural retrógrada. En el 10% de los oídos con EM hay una pérdida aislada de

neuronas en la región apical de la cóclea (29). También se ha descrito la pérdida de fibras nerviosas en la lámina espiral ósea (39). Nadol y Thornton (40) describieron una disminución significativa del número de terminaciones nerviosas aferentes y sinapsis aferentes en las células ciliadas internas y externas de un oído afecto de EM. Con respecto al ganglio de Scarpa existen estudios que describen un recuento celular normal (41) o una pérdida significativa (37).

1.3.7 Saco endolinfático

Dado que el saco endolinfático es el lugar selectivo de reabsorción de endolinfa es lógico suponer que se hayan realizado múltiples estudios histológicos sobre el acueducto del vestíbulo y el saco endolinfático. Hallpike y Cairns (16) observaron una menor cantidad de tejido conjuntivo alrededor del saco endolinfático en la EM. Esta disminución del tejido conjuntivo junto con la fibrosis perisacular (42) son los hallazgos más constantes. Sin embargo, su valor patológico es controvertido, dado que este hallazgo no es exclusivo de la EM y también se ha descrito en huesos temporales normales. Otros cambios histopatológicos que han sido descritos son: hipoplasia del saco endolinfático o del acueducto vestibular (43) y la disminución de la vascularización del saco con signos sugestivos de isquemia (42).

1.4 ETIOPATOGENIA

Clásicamente se han descrito tres teorías para explicar la fisiopatología de las crisis y la evolución de la EM (44). Las tres se basan en que la existencia del HE altera la función normal del oído interno.

1.- Teoría de la intoxicación potásica: Desarrollada por Schuknecht en 1974 se basa en la ruptura de la membrana de Reissner (Figura 5) debido al aumento de presión o volumen en el espacio endolinfático (45). Estas rupturas provocan un intercambio iónico entre los espacios, fundamentalmente de potasio desde la endolinfa a la perilinfa, el cual provocaría una neurotoxicidad que, tras circular a través del helicotrema, podría afectar a los elementos neurosensoriales del ápice coclear. Y en el caso de que se perpetuaran dichas rupturas provocaría una degeneración de los terminales nerviosos aferentes, las células ganglionares o las células ciliadas (40). Existen ciertas objeciones a esta teoría: no todos los estudios en huesos temporales han encontrado dichas rupturas (30) y tampoco se explicaría la presentación no sincrónica de los síntomas auditivos y vestibulares (44).



Figura 5: Ruptura membrana de Reissner en cobayas. Modificada de Takumida (46)

2.- Teoría micromecánica: Tonndorf en 1975 intenta explicar las fases agudas de la enfermedad describiendo fluctuaciones rápidas de la presión del espacio endolinfático que provoca cambios en la posición y en la tensión elástica de la membrana basilar. Este cambio de presión genera un desacoplamiento de las estructuras del órgano de Corti (entre los

estereocilios y la membrana tectoria). Cuando exista un aumento del volumen del espacio endolinfático se genera un efecto masa sobre el sistema y provoca la alteración de la audición. Con ello se podría explicar no sólo la hipoacusia en frecuencias bajas de las etapas iniciales si no también el acúfeno, el reclutamiento y los problemas de inteligibilidad que describen estos pacientes (47). La hipoacusia progresiva se explica porque, debido al aumento gradual del volumen de la endolinfa en el conducto coclear, se producen puntualmente rupturas de las membranas limitadoras de los espacios y estas rupturas alteran las propiedades mecánicas de las membranas generando un trastorno permanente de la audición (48). Las crisis de vértigo se deberían a que los cambios de presión provocan una deflexión ampulípeta o ampulífuga de la cresta ampular (49). El daño vestibular crónico deriva de posibles herniaciones de la porción membranosa del utrículo que altera de forma permanente la hidromecánica ampular.

3.- Teoría de la disminución del flujo al saco endolinfático: En 1997 Gibson y Arenberg siguen manteniendo el dogma central de Kiang del HE destacando el papel del saco endolinfático (50). Figura 6

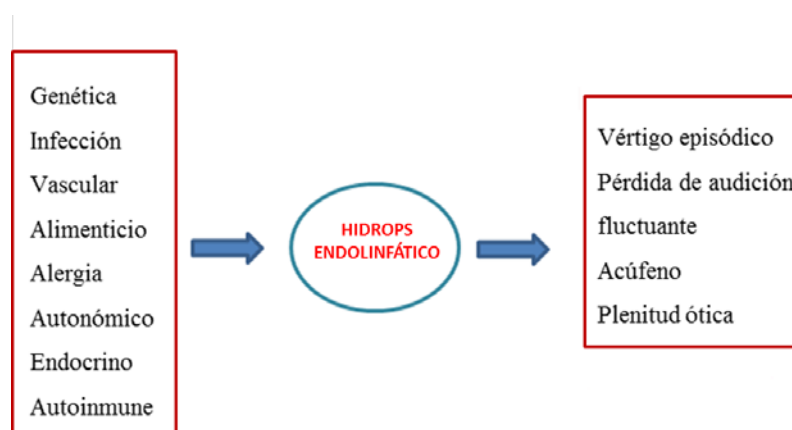


Figura 6: Dogma central para la EM propuesto por Kiang (51)

Sugieren la producción de glucoproteínas a nivel del saco endolinfático que, asociado a la existencia de gradientes osmóticos en la cóclea, atraería el líquido hacia el saco endolinfático.

Si el saco no recibe suficiente líquido (debido a la estrechez del conducto endolinfático que se ha observado en los pacientes con EM junto con restos inorgánicos que obturan dicho conducto) se libera saccina (44) que tiene una función natriurética lo cual incrementa el nivel de endolinfa en la cóclea. Es en los momentos de obstrucción cuando se altera la micromecánica auditiva y se produce la hipoacusia. Cuando la obstrucción se resuelve y existe un brusco desplazamiento de endolinfa hacia el saco endolinfático se producen las crisis de vértigo. Al evolucionar la enfermedad, las glucoproteínas alteran la capacidad absorbente del saco endolinfático lo cual provoca una perpetuación del HE y por lo tanto de la hipoacusia y de los vértigos.

Actualmente se cuestiona el dogma fisiopatológico para explicar los síntomas de la EM a través del HE. Se sostiene que, habitualmente, la etiología de la EM es desconocida y que existe un origen multifactorial de la misma (52). Además se acepta que el HE es un marcador de la alteración de la homeostasis del laberinto y no el generador de los síntomas. Figura 7.

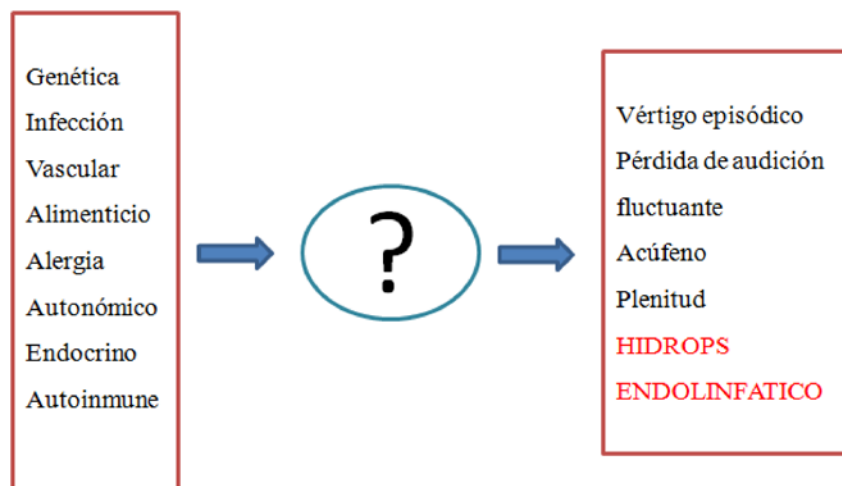


Figura 7: Modificación del dogma central para la EM. Modificada de Merchant (33)

Los aspectos fisiopatológicos (52) para entender la génesis de la EM, que se postulan en los últimos años, fundamentalmente son:

A) Dinámica de líquidos intralaberínticos

Existen dos teorías de movimiento de la endolinfa: 1. Según la *Teoría de flujo longitudinal* (Guild 1927) la endolinfa se produce en el conducto coclear y sigue un trayecto unidireccional hacia el saco endolinfático donde se reabsorbe. La interrupción de este flujo genera una acumulación de endolinfa por encima de la obstrucción y un HE. 2. La *Teoría radial del flujo* propone que la endolinfa se produce y se reabsorbe a lo largo del espacio endolinfático. En 2001 Salt y Ma (53) demostraron que el control de la homeostasis endolinfática se distribuye a lo largo del espacio endolinfático, lo cual favorece la teoría radial del flujo. El flujo radial está regulado por factores locales que requieren la actividad de varias moléculas y canales de iones para la homeostasis de la endolinfa. Uno de los factores estudiados son las proteínas de la familia de las acuaporinas (existen 11 tipos diferentes de acuaporinas en humanos). Figura 8

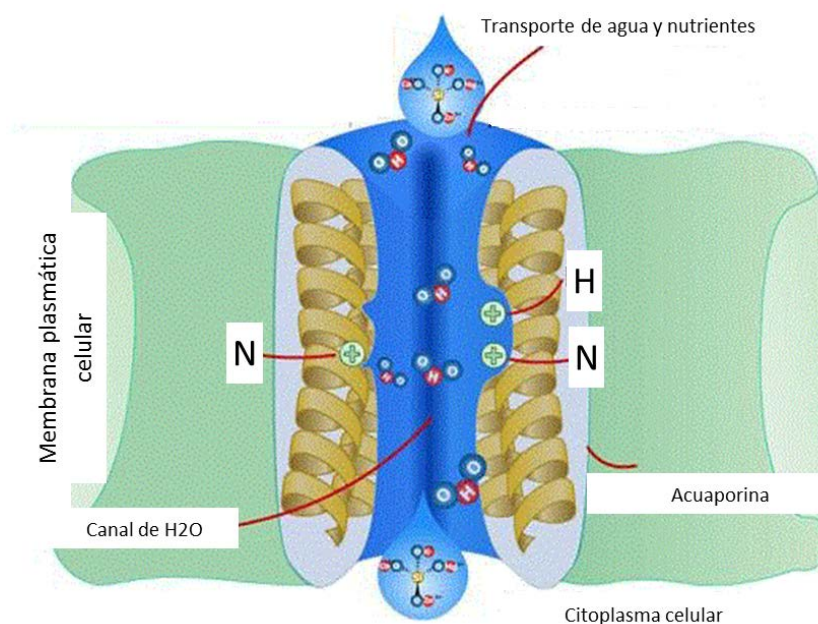


Figura 8: Acuaporina. Modificada de Rodríguez Padrón (54)

Las acuaporinas son canales de agua que juegan un papel importante en la homeostasis local en los riñones, cerebro y pulmones. Se han encontrado las acuaporinas 2, 3 y 6 en el epitelio

del saco endolinfático y las acuaporinas 1, 4 y 5 se expresan en las células no epiteliales de la cóclea, en particular en el ligamento espiral y en los fibrocitos. Beitz et al (55) describe el papel de las acuaporinas en la homeostasis del líquido endolinfático donde la acuaporina 2 tiene un papel clave en el flujo radial. Takeda et al (56) demostraron en cobayas que tras la administración de vasopresina (la cual aumenta la actividad de la acuaporina 2) se desarrollaba HE. Además, demostraron que al administrar el antagonista de la vasopresina OPC-31260 se disminuye el HE y se previene el desarrollo del mismo tras la obliteración quirúrgica del conducto endolinfático. Estos hallazgos sugieren el papel de la acuaporina en la generación del HE y por lo tanto en algunas formas de EM.

Otro aspecto a tener en cuenta es el papel el denominado seno endolinfático. Salt y Rash-Andersen (57) proponen que el espacio endolinfático está regulado por una válvula membranosa unidireccional, el seno endolinfático. Instilaron perilinfa artificial en la ramba timpánica y no observaron cambios en la concentración iónica del saco endolinfático. Esto anatómicamente se explicaría porque el colapso y la obliteración del seno endolinfático bloquearían el acceso al saco endolinfático. A la inversa, la retirada de fluido daba lugar a una dilatación del seno y la apertura del mismo provocaba la entrada de iones dentro del saco endolinfático. Estos hallazgos indican la importancia de esta estructura anatómica en algunos casos de HE.

Por otro lado, Salt (58), tras provocar experimentalmente un HE en cobayas, obtuvo mínimos cambios en los umbrales auditivos y en la concentración de potasio endolinfático. En cambio, los umbrales del potencial de acción aparecían a niveles de estimulación menores que aquellos que inducen alteraciones del volumen de endolinfa. Estos hallazgos sugieren que los cambios de volumen (HE) son el resultado y no la causa de las alteraciones observadas a nivel coclear. Merchant et al. (59) plantearon la cuestión de si el HE es un factor inicial o un

hallazgo secundario y generaron la hipótesis de la presencia de alteraciones celulares y citoquímicas precedieran el desarrollo del HE. Sus observaciones aportan datos sobre el importante papel inicial de los canales iónicos intercelulares y la homeostasis iónica. El potasio juega un papel integrador en la homeostasis coclear y es el principal responsable de la generación del potencial endococlear. El ciclo del potasio precisa de una vía de recirculación que implica a múltiples canales iónicos, uniones gap y uniones estrechas. Una alteración en la función de cualquiera de estos canales provoca una disminución de este potencial eléctrico y una alteración auditiva. Wangemann (60) ha descrito el ciclo del potasio y su papel en la generación del potencial endococlear y detalla la función de los canales iónicos individualmente.

Merchant et al. (59) revisan 1750 huesos temporales de su colección de huesos temporales y obtienen que todos los pacientes con EM (28 de 28) definidos clínicamente tenían HE. Sin embargo, cuando revisaron los huesos temporales con HE y los correlacionaron con la historia clínica encontraron ausencia de los síntomas clásicos en 9 de los 35 huesos con HE idiopático y en 42 de los 44 con HE secundario. Estos hallazgos van en contra de que el HE sea la causa central del desarrollo de los síntomas de la EM y sugieren que alteraciones citoquímicas o celulares preceden el inicio del HE y causan la alteración auditiva y vestibular.

Shinomori y Adams (61) demostraron en cobayas a las que se les había inducido un HE al obliterar el conducto endolinfático, cambios citoquímicos en los fibrocitos tipo I y tipo II del ligamento espiral de la cóclea antes del desarrollo del HE. Mediante inmunohistoquímica se observó que los fibrocitos tipo I mostraron un aumento de la expresión del cotransportador NaK2Cl (KKCC1) junto con una disminución de la tinción para taurina (aminoácido utilizado

por las células como osmolito). Esta disminución para la tinción de taurina refleja la apoptosis de fibrocitos tipo I y tipo II anterior a que se produzca el HE.

B) Genética y autoinmunidad

Diferentes estudios han demostrado que la EM tiene una mayor incidencia en algunas familias. En ellos se concluye que entre el 2.4 y el 14% de los pacientes con EM tienen una predisposición genética (62; 63). De hecho hasta en un 14% de los casos de EM se podrían explicarse por una EM Familiar (EMF) (64). Aunque la EMF no sigue la clásica herencia mendeliana, parece transmitirse por un patrón autosómico dominante, con una penetrancia del 60%. Diversos genes han sido estudiados para su correlación con la EM:

El gen COCH, localizado en el cromosoma 14, fue descubierto en varias familias con hipoacusia y trastornos del equilibrio similares a los de la EM (65). Actualmente es el marcador para una hipoacusia no síndrómica autosómica dominante (DFNA9). En cambio, otros investigadores no fueron capaces de detectar ninguna mutación en pacientes con EM por lo que se sugiere que el gen COCH no es una causa de la enfermedad (66; 67).

Recientemente se han descrito dos nuevas mutaciones en el gen FAM136A y en el gen DTNA en dos familias españolas, ambos con 3 casos afectados en generaciones consecutivas, lo cual es altamente sugestivo de una herencia autosómica dominante (68).

Otros genes estudiados han sido (69): el gen de la antiquina, genes de los canales de potasio, la alfa-adducina y el HSP-70. También se han relacionado con la EM algunos polimorfismos de la PARP-1 (Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa). La predisposición genética de la EM se ha evidenciado debido a su asociación con diversos alelos HLA, concretamente HLA-B*27, HAL-B*44, HLA-B*13, HLA-Cw*7, HLA-DRB1*1602 y HLA-DRB1*1101 entre otros.

Además esta asociación refuerza la hipótesis de que exista una predisposición inmune en la EM. Otros hallazgos que apoyan la influencia de la autoinmunidad en la EM son los elevados niveles de anticuerpos o complejos inmune circulantes en el suero de los pacientes (70) y la provocación experimental de HE mediante la inyección de antígenos o anticuerpos monoclonales en cobayas(71). A pesar de estos estudios, no hay suficientes evidencias para vincular directamente la autoinmunidad con la EM, aunque podría ser la responsable de un pequeño porcentaje de casos de EM bilateral.

C) Alteraciones celulares y moleculares

Se ha estudiado recientemente el papel de las especies reactivas de oxígeno (ROS), en concreto del Óxido nítrico. Se genera por la Oxido nítrico sintetasa (NOS) y al unirse al superóxido genera peroxinitrito (ONOO^-), una molécula altamente tóxica que rompe las membranas mitocondriales y causa degradación del ADN.

Se han descrito tres tipos de NOS: La tipo I, o neuronal, que genera pocas cantidades de óxido nítrico; la inducible, o tipo II que produce gran cantidad de óxido nítrico; y la tipo III o endotelial que cataliza la producción de óxido nítrico en el endotelio y en las células epiteliales. Varios autores (72; 73) demostraron un aumento de la expresión de la NOS II en el órgano de Corti, las células del ganglio espiral, células sensoriales vestibulares, células de soporte y células del ganglio vestibular después de provocar quirúrgicamente un HE en cobayas.

La activación crónica de las NOS I por una activación glutamatérgica de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y la inducción de NOS II puede provocar un gran aumento de óxido nítrico y por lo tanto de ROS (74). El aumento de ROS afecta al citocromo mitocondrial que es un importante mediador de la vía intrínseca de apoptosis. Es posible que el HE permita una activación crónica de los receptores de NMDA, lo que provoque un daño

neuronal. A este proceso se le denomina Excitotoxicidad. Es una forma de neurotoxicidad que se ha demostrado en múltiples enfermedades degenerativas del sistema nervioso central. Algunos estudios han demostrado que el glutamato (que a veces es un prerrequisito para la excitotoxicidad) y otros aminoácidos excitatorios están presentes en la cóclea de los mamíferos y que juegan un papel importante en la neurotransmisión aferente auditiva (75). Estos mismos aminoácidos cuando se elevan provocan excitotoxicidad dañando selectivamente las neuronas del ganglio espiral y también las dendritas de las células ciliadas (76). El transportador de Glutamato-aspartato es esencial en el mantenimiento de niveles no tóxicos de glutamato en la cóclea y existen líneas de investigación sobre este aspecto.

Provocando HE en cobayas Watanabe demostró la existencia de apoptosis en el órgano de Corti, la estría vascular y las células del ganglio espiral (77). La apoptosis es una muerte celular programada que puede ser mediada o bien por una vía extrínseca activada por factores de necrosis tumoral o bien por una vía intrínseca o mitocondrial. El estrés oxidativo es un conocido activador del citocromo mitocondrial que es el responsable último de la apoptosis.

En resumen, los estudios actuales parecen indicar una relación entre la hipoacusia y la pérdida de neuronas del ganglio espiral que empieza en el ápex de la cóclea y se extiende retrógradamente generando la denominada “degeneración secundaria del nervio coclear” (78). La correlación entre el HE y la pérdida auditiva se debería a un proceso de neurotoxicidad (79) provocada por el incremento del glutamato, la síntesis de óxido nítrico (excitotoxicidad) y de la activación intrínseca de la apoptosis. A pesar de ello, la fisiopatología de las crisis agudas de vértigo, la relación entre los síntomas auditivos y vestibulares o la evolución de la enfermedad siguen sin esclarecerse. Recientemente se han

descubierto nuevos modelos animales modificados genéticamente para presentar HE que pueden ayudar en el avance de la investigación de la fisiopatología de la EM.

2. POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO

2.1 DEFINICIÓN

Existen dos tipos de Potencial vestibular miogénico evocado (PVME), los oculares y los cervicales, que siguen una vía refleja diferente. Nosotros nos referiremos siempre al cervical que es el que se va a estudiar en nuestros pacientes.

El Reflejo vestibulocervical (RVC) es un reflejo muscular que se activa mediante estimulación acústica. Se basa en la relación existente entre el sistema cocleovestibular y la musculatura cervical anterior.

La base fisiológica del reflejo (80) radica en que clicks acústicos breves, por encima del umbral auditivo y emitidos de forma repetitiva, producen un potencial inhibitorio de gran intensidad (60-300 μ V) y breve latencia en el músculo esternocleidomastoideo (MECM) ipsilateral, cuando éste se está contrayendo tónicamente (por ejemplo, en la flexión cervical anterior).

Las ondas electromiográficas (EMG) de registro del potencial de acción se definen, como habitualmente, por las siguientes características:

- a) Latencia o tiempo que transcurre desde la estimulación acústica hasta que aparece el valor más positivo o negativo de las ondas.
- b) Morfología de la onda.
- c) Amplitud pico-pico o diferencia de valores entre el punto más positivo de una onda y el más negativo de otra.

Para definir las distintas ondas se designan con una “p” inicial en el caso de que el valor de la onda sea positivo o una “n” en el caso de que sea negativa. A estas letras le siguen los valores

13, 23, 34 y 44 en función del tiempo en que deben aparecer las ondas, expresadas en milisegundos.

En el registro del RVC se obtienen dos componentes (81). Figura 9:

1. El primero de ellos (p13-n23) está generado fundamentalmente por las aferencias ipsilaterales del oído estimulado y depende de la integridad del laberinto posterior y del nervio vestibular. A este componente se le denomina Potencial Vestibular Miogénico Evocado.
2. El segundo componente es más tardío (n34-p44), no siempre aparece en sujetos normales, y se presenta cuando la cóclea y el nervio coclear están intactos.



Figura 9: Registro del RVC

2.2 LA VÍA SACULO-CERVICAL

La respuesta miogénica que se detecta en los PVME refleja la actividad del RVC. El RVC implica la activación de los dos órganos otolíticos, sus correspondientes fibras aferentes vestibulares, los núcleos vestibulares, el tracto eferente vestibuloespinal y el MECM (82). El RVC permite la estabilidad de la cabeza en el espacio al actuar directamente sobre la musculatura cervical (83). La presunta vía disináptica del RVC parece más compleja de lo

que inicialmente se suponía (84), ya que todavía falta por determinar con claridad la vía aferente y especialmente las proyecciones eferentes del reflejo. Figura 10.

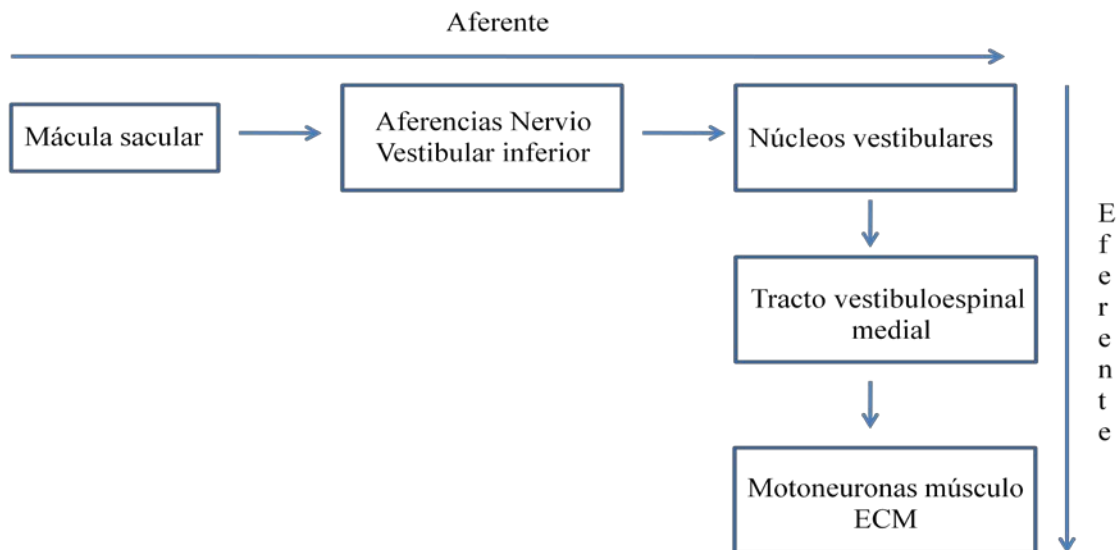


Figura 10: Representación vía sáculo-cervical

1. Vía aferente

McCue y Guinan (85) en 1994 probaron que el sáculo de los mamíferos responde a estímulos acústicos, respuesta que se midió en el nervio vestibular inferior. Resultados similares se documentaron en estudios con cobayas.

En humanos, se ha detectado que los PVME pueden medirse en el MECM en pacientes con abolición coclear pero no en pacientes con desaferentización del nervio vestibular (86). Ya en 1971, Townsend y Cody (85) demostraron el origen sacular de la respuesta en el inión. Más recientemente, Sheykholeslami y Kaga (87) proporcionaron una evidencia más directa de que la sensibilidad acústica del sáculo es la responsable de la generación del reflejo vestibulocólico. Es ampliamente conocido que el nervio vestibular inferior inerva el sáculo, se proyecta ipsilateralmente, y termina en el núcleo vestibular (88). Por lo tanto, se presume que el sáculo y el nervio vestibular inferior comprenden la vía aferente del reflejo vestibulocervical.

2. Núcleos vestibulares

El núcleo vestibular específico que está implicado en esta vía es todavía desconocido. En estudios animales se ha demostrado que las aferencias primarias del sáculo se dirigen hacia el núcleo lateral, al descendente y, en menor medida, al núcleo vestibular medial (89).

3. Vía eferente

Las estructuras anatómicas que contribuyen a la vía eferente del RVC están menos claras. En estudios en gatos se demostró que la mayor parte de la activación sacular descendía a través del tracto vestibuloespinal medial ipsilateral, una tercera parte lo hacía por el tracto vestibuloespinal lateral ipsilateral y una mínima parte lo hacía por los tractos vestibuloespinales contralaterales (90). Ya en estudios en humanos, Lysakowski (88) describe la implicación tanto del tracto vestibuloespinal lateral como del medial, aunque sugiere que es el tracto vestibuloespinal medial el responsable de las proyecciones eferentes del RVC corroborando otros autores esta idea (83).

2.3 HISTORIA DE LOS PVME

En 1958, Geisler, Frishkopf y Rosenblith (91) fueron los primeros investigadores en describir la existencia de respuestas de corta latencia tras presentar clicks acústicos de umbral elevado cuando se colocaban electrodos en la región del inión del cuero cabelludo. Registraron respuestas en el inión a estímulos tipo click a distintos umbrales de presentación. Estos umbrales incluyeron registros sin estímulo (línea base) y con estímulos cada vez de mayor intensidad. Observaron que la amplitud de la respuesta en el inión era mayor conforme mayor era la intensidad del estímulo y sugirieron que el origen de esta respuesta era cortical, reflejando la actividad del cortex auditivo.

Varios años después, Bickford, Jacobson y Cody (92) proponen que estas respuestas de corta latencia son en realidad de origen miogénico, y que la amplitud de la respuesta varía en función de la tensión de la musculatura cervical. Otro de sus objetivos fue determinar si la respuesta miogénica tenía un origen coclear o vestibular (debido a que el estímulo era acústico) por lo que realizaron el test a 3 pacientes con lesiones cocleares o vestibulares y concluyeron que “la respuesta a los sonidos tipo-click se inicia en el sistema vestibular aunque tiene un origen coclear”.

En estudios posteriores (93; 85) se descubrió que también era posible registrar estos potenciales miogénicos al colocar los electrodos en la musculatura retroauricular. Estos dos grupos de investigación se interesaron en determinar las diferencias, si las había, entre los potenciales obtenidos con los electrodos colocados o bien en el inión o bien retroauriculares. Cody y Bickford (93) demostraron que existía una mayor variabilidad en la medida de las latencias para las respuestas registradas retroauricularmente que para aquellas registradas en el inión. Además, a nivel retroauricular la respuesta era más difícil de detectar (sólo en el 68% de sus 60 sujetos sanos comparado con el 90% de las detectadas a nivel del inión) y más sensible a los cambios de tensión cervical. Posteriormente, Townsend y Cody (85) también compararon ambas respuestas en diversos pacientes con patología vestibular y concluyeron que la respuesta miogénica del inión estaba mediada por el sistema vestibular, mientras que la respuesta retroauricular lo estaba por la cóclea. Una vez detectado el origen vestibular de la respuesta, quisieron determinar qué estructura del sistema vestibular periférico era el responsable de la respuesta del inión. Estudiaron un paciente con una arreflexia vestibular en los test calóricos al estimular con agua de hielo en ambos oídos debido a una ototoxicidad por estreptomycinina y obtuvieron una respuesta normal bilateral en el inión. Esto sugirió que la presencia de respuesta en el inión depende de una función otolítica normal y no de una función normal de los CSC. Para refrendar esta posibilidad se basaron en un estudio previo de

McGee y Olszewski (94) en el que se proporcionaba estreptomina a gatos y se observó que el efecto tóxico se producía en las células ciliadas de las crestas ampulares de los CSC y sólo un mínimo efecto tóxico, si lo había, en las células ciliadas de la mácula de los órganos otolíticos.

En 1967 Lindsay y cols. (95) realizaron un estudio histopatológico en pacientes con EM describiendo que en las etapas finales de la enfermedad el mayor efecto patológico ocurría en el conducto colear y en el sáculo. Basados en estos hallazgos, Townsend y Cody (85) registraron la respuesta del inión en 22 pacientes con EM para determinar si la respuesta estaba generada en el utrículo o en el sáculo. En un paciente con un HE unilateral en su oído izquierdo con respuesta calórica normal bilateral sólo se obtuvo una respuesta del inión normal en el oído derecho. En otro paciente con una EM bilateral con normoexcitabilidad bilateral en los test calóricos no se pudo registrar respuesta en ninguno de los oídos. Los datos obtenidos en estos pacientes, junto con el hecho de que el sáculo suele estar afectado en el HE mientras que el utrículo permanece intacto, sugieren de manera importante que el sáculo es el órgano otolítico responsable de la respuesta en el inión. Interesados en confirmar que el utrículo no era el responsable de esta respuesta los mismos autores estudiaron este potencial en pacientes con vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) que tenían una normoacusia y una respuesta calórica normal, por lo tanto tenían una función coclear y del CSC horizontal normal. Obtuvieron respuesta en el inión en 5 de los 6 pacientes con VPPB (83%). Basados en los estudios de que el origen del VPPB tenía lugar en el utrículo y dado que se obtenían respuestas normales sugirieron que el origen de la respuesta en el inión no era el utrículo.

Debido a que Cody y Bickford (93) fueron capaces de obtener respuestas similares a las obtenidas por estimulación acústica tras estimular con luz tipo flash y shocks eléctricos

(aunque con una latencia mayor), la existencia de estos aspectos confusos en la estimulación provocó que la respuesta en el inión fuera considerada poco específica para su uso como medida de la función vestibular y disminuyera el interés por la misma (96).

No fue hasta 1992 cuando Colebatch y Halmagyi (86) presentaron un caso en el que obtenían la onda p13-n23 al colocar un electrodo en ambos MECM en un paciente antes y después de una neurectomía vestibular unilateral para el tratamiento de la sintomatología de la EM. La respuesta estaba presente en ambos oídos antes de la sección del nervio. Después de la intervención, el registro de la onda estaba ausente en el lado de la neurectomía; sin embargo, seguía presente en el oído sano. Proponen que los potenciales evocados vestibulares, que son de corta latencia, estimulados con clicks a alta intensidad y medidos en el MECM pueden usarse para evaluar la función de las aferencias vestibulares originadas en el sáculo, así como las proyecciones vestibuloespinales desde los núcleos vestibulares a la musculatura cervical. Concluyen en su estudio que el registro de la respuesta p13-n23 de los MECM es relativamente simple de obtener y que se debe usar en la práctica clínica habitual en pacientes con problemas de audición o patologías del equilibrio.

En 1994 Colebatch et al. (81) describen el procedimiento de realización de los PVME que se utiliza actualmente. Publican que se obtienen PVME tras la estimulación acústica con clicks al colocar los electrodos simétricamente en el tercio superior de los MECM en 10 sujetos adultos normales. Deciden colocar los electrodos en los MECM de cada lado, en lugar del inión, “para permitir una mayor certeza de los músculos que están generando la respuesta que observamos” y “para evitar la incertidumbre inevitable asociada al registro en línea media cuando se estimula unilateralmente”. Bickford (92) y Townsend (85) ya habían descrito que podía existir una respuesta bilateral del inión como resultado de una estimulación unilateral. Colebatch y colaboradores describen en su estudio que la respuesta

p13-n23 también aparecía al medirla en ambos MECM (ipsilateral y contralateral) en respuesta a un estímulo acústico tipo click monoauralmente, pero que la respuesta ipsilateral presentaba amplitud mayor de la onda p13-n23 que la respuesta contralateral. La respuesta p13-n23 estaba presente bilateralmente en todos los sujetos sanos (n=10), y la amplitud dependía del nivel de tensión del músculo MECM así como de la intensidad del estímulo. Se realizaron diferentes intentos para conseguir una correcta actividad EMG en la musculatura cervical. La amplitud de la respuesta p13-n23 variaba ampliamente en función de los sujetos. Demostraron que las respuestas sólo pueden registrarse con estimulando con cliks de intensidades elevadas (75-80 dB en sujetos normales). La latencia media que obtenían era p13 de 13.3ms (SD=1.5) y n23 de 22.6ms (SD=2.4) en 20 oídos normales.

Un año después, Robertson e Ireland (97) acuñaron el término “Potencial vestibular miogénico evocado” o PVME. Ellos confirmaron los resultados obtenidos por Colebatch al estudiar con PVME a 7 sujetos sanos y 20 pacientes con déficits vestibulares unilaterales.

El origen sacular de los PVME también se puede explicar por razones anatómicas. El sáculo está localizado inferiormente a la platina del estribo, esta posición le hace ser sensible a la energía acústica generada por altas intensidades del estímulo. Dado que los PVME son evocados por la presentación de un estímulo acústico de alta intensidad, la localización anatómica del sáculo sólo proporciona una mayor evidencia de que el sáculo es el generador de la respuesta.

Desde estos estudios iniciales la literatura científica sobre los PVME ha aumentado en prevalencia centrándose en las variaciones de las respuestas normales, la forma óptima de estimulación y recopilación y las diferentes aplicaciones clínicas de los mismos.

2.4 TÉCNICA DE REGISTRO

2.4.1 Estimulación vestibular

Aunque inicialmente se descubrieron los PVME mediante el estímulo acústico con clicks, actualmente se han descrito diferentes tipos de estimulación (98):

A- Estímulo acústico por vía aérea

Es probablemente la estimulación más usada, a pesar de que pueden no obtenerse respuesta en los casos de hipoacusias de transmisión. Dentro de la estimulación por vía aérea existen dos tipos de estímulos: clicks o *tone burst*. Numerosos grupos de estudio han descrito la estimulación vestibular mediante clicks (86; 97). Los estudios de Murofushi en 1999 determinaban que ambas estimulaciones podían provocar la misma respuesta vestibular (99). Otros grupos de investigación han estudiado las diferencias entre ambos tipos de estimulación (99; 100; 101). Cheng et al.(100) estudiaron a 29 sujetos sanos y obtuvieron en un 98% de los sujetos respuesta en los PVME tras estimular con clicks mientras que sólo un 88% presentó respuesta tras *tone burst* a 500Hz con una diferencia estadísticamente significativa. Además los obtenidos mediante clicks presentaban una mayor amplitud p13-n23 y latencias más cortas. Por lo tanto consideraron mejores los clicks que los *tone burst* para la estimulación de los PVME. Pero estos resultados no coinciden con los obtenidos por Akin (102) cuyas amplitudes son mayores usando *tone burst* a 500Hz que clicks. La amplitud de la respuesta y las latencias de ambos pueden verse afectadas por la duración del estímulo con respuestas mayores con estímulos de más de 7ms (101). Para los PVME por vía aérea son necesarios altas intensidades de estímulo y sus características pueden modificar los valores normales. Los picos de intensidad máxima deben limitarse a niveles seguros (140dB SPL) para evitar daños auditivos. En las últimas revisiones sobre los PVME se ha determinado que las mejores frecuencias de estimulación están en el rango de los 400 a 800Hz (99; 101) siendo los *tone*

burst a una frecuencia 500Hz más eficiente que los clicks (82), por lo que ha sido el tipo de estimulación utilizada en nuestro trabajo. Es preferible una estimulación monoaural que permite tanto el estudio de la respuesta ipsilateral como contralateral. También es importante el umbral acústico en que aparece la respuesta ya que umbrales de aparición bajo es típico de una dehiscencia del CSC superior (103).

B- Estímulo acústico por vía ósea

Halmagyi en 1995 obtuvo PVME estimulando de forma repetitiva con pequeños golpes en la frente con un martillo de reflejos (104). Las respuestas tenían la misma morfología que las obtenidas en el estímulo por vía aérea dependiendo del sistema vestibular, pero también estaban presentes en aquellos sujetos con hipoacusia de conducción ya que el estímulo no pasa a través del oído medio. Sheykholslami (105) en 2000 fue el primero en demostrar que con la estimulación por vía ósea a nivel de la mastoides también era posible obtener PVME. El mecanismo de la estimulación por vía ósea es similar al del martillo y podría reflejar las proyecciones otolíticas combinadas hacia el cuello (106) aportando además un mayor control en la estimulación. Ambos estímulos provocan respuestas en ambos MECM ya que la estimulación es simultánea en ambos oídos, pero el PVME ipsilateral suele ser mayor (107). Las mejores frecuencias de estimulación para la vía ósea son menores que para la vía aérea (105; 107) obteniendo las mejores respuestas con frecuencias por debajo de los 100Hz.

C- Estimulación galvánica

Watson y Colebach (108) en 1998 obtuvieron PVME tras la estimulación galvánica con una onda positiva-negativa en la región del cátodo y una onda negativa-positiva en la región del ánodo. Se suelen necesitar estímulos de 3-4mA durante 1-2ms. En lesiones vestibulares agudas puede ser útil para diferenciar patología central de periférica (109) y podemos también distinguir patología del órgano periférico de aquellas que afectan al nervio

vestibular (110) como demostró Murofushi al obtener, tras estimulación galvánica, PVME presentes en pacientes con EM pero ausentes en pacientes con neurinoma del acústico.

2.4.2 Electrodo

Colebatch (86) fue el primero en describir la situación del electrodo activo en el MECM. La óptima localización del electrodo activo en el MECM ha sido estudiada en 15 sujetos sanos (111). En la Figura 11 se observan los 4 puntos que se estudiaron en este trabajo. Se observó que la amplitud de la respuesta era mayor cuando se colocaba el electrodo en la parte superior del MECM. Sin embargo, se recomienda situarlo en la porción media del MECM ya que las amplitudes siguen siendo elevadas pero se observa menor variabilidad de los datos. Las localizaciones 3 y 4 obtenían registros de menor amplitud que los dos anteriores. Es en esta localización media dónde hemos colocado los electrodos en nuestro estudio.

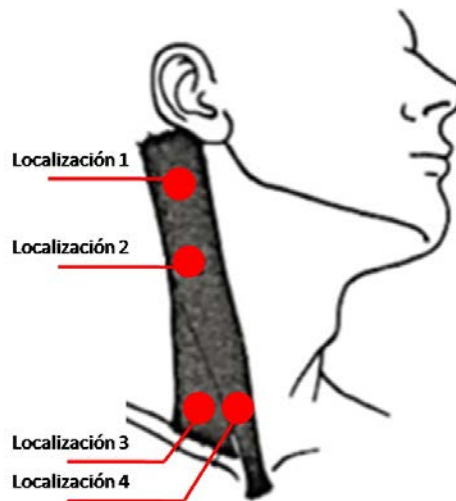


Figura 11: Localizaciones estudiadas del MECM. Modificada de Scheykholeslami (111)

La mayor respuesta en la estimulación por vía aérea aparece ipsilateralmente al oído estimulado. En la estimulación por vía ósea, sobre todo si es en la línea media, pueden existir respuestas bilaterales que precisaran de un registro bilateral. Para obtener una buena calidad de respuesta es necesario obtener unas impedancias bajas de los electrodos en la preparación de la piel. El electrodo “tierra” suele colocarse en la frente. Si se utiliza un protocolo de

cambio automático entre las posiciones de los electrodos “referencia” y “tierra”, se colocan dos electrodos en el MECM y uno en el hueco supraesternal. En este caso, el registro de las ondas aparecerá invertido, donde el potencial p13 (positivo) se reflejará como una deflexión hacia abajo y el potencial n23 (negativo) como una deflexión hacia arriba (Figura 12). En nuestro estudio utilizamos este último protocolo.

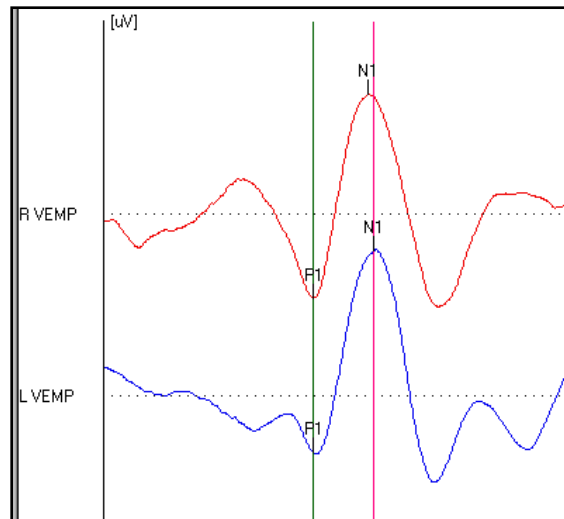


Figura 12: Registro invertido de las ondas p13 y n23 en el PVME

2.4.3 Registro electromiográfico

Dado que los PVME son parte de un reflejo inhibitorio, es preciso que el MECM esté contraído tónicamente para su realización. La activación del MECM puede realizarse elevando la cabeza desde una posición de tumbado o rotando la misma. Algunos autores prefieren la primera opción dado que se puede obtener un registro bilateral al contraerse ambos MECM simultáneamente (82). Pero es más difícil de realizar, sobre todo para gente mayor, ya que requiere mayor fuerza a nivel de la musculatura cervical. Por ello, y ya que en nuestro trabajo los resultados se obtienen unilateralmente, elegimos la segunda forma de activación: rotando la cabeza. Se les instruye a los pacientes a que giren la cabeza hacia el oído no estimulado de tal forma que quede la parte lateral del mentón a la altura de la articulación acromioclavicular y se le solicita al paciente que mantenga dicha postura

mientras se realiza la prueba. Este método proporciona los mismos resultados e incluso mejores resultados test-retest que aquellos que utilizan feedback visual (112; 113).

Un factor importante en la amplitud de la respuesta es el grado de contracción del MECM (102). Por ello es necesario un control electromiográfico de la activación muscular existiendo diversos mecanismos para determinar dicha actividad. Algunos laboratorios utilizan un control directo de la magnitud de la contracción proporcionándole al paciente un feedback visual del nivel EMG del MECM que debe mantener mientras se está realizando la prueba (99; 102). Vanspauwen demostró que si se proporcionaba un feedback visual de la contracción del MECM disminuía la variabilidad de las amplitudes de los PVME (114). En el segundo método, la amplitud de los PVME es corregida mediante un rectificador EMG que controla la magnitud de la actividad tónica del músculo calculando la amplitud antes de la estimulación (medición de 10msg antes del estímulo) (81). En ambos casos, si una amplitud de los PVME se reduce en un lado comparado con el otro se asegura que la reducción de la respuesta se debe a una anomalía vestibular y no a la falta de contracción del MECM causada por una mala posición del paciente o por cansancio.

2.4.4 Otros parámetros de registro

El registro de los PVME ha de ser amplificado, filtrado y promediado. Estudios anteriores han usado filtros de 20-2000Hz (103), 30-3000Hz (115), 20-1500Hz (116), 10-1500 Hz (114) y 5-1500Hz (117) con similares y buenos resultados. El filtro más elevado ha de estar entre 5 y 30Hz y el más bajo entre 1000 y 3000Hz. Sin embargo, lo más importante es describir claramente que filtrado se ha usado y no modificarlo a lo largo del estudio para no modificar la morfología de los potenciales. En nuestro estudio hemos utilizado un filtro entre 10-1500Hz.

Cada laboratorio debe determinar el nivel de ganancia de amplificación que permite registrar las ondas con claridad en sujetos sanos. Pero no deben de utilizarse las altas ganancias que se precisan en los potenciales de tronco cerebral que están en torno a 100000. La ganancia de amplificación de los PVME suele fijarse entre 2500 y 10000.

El número de promedios en cada registro varía entre 25 y 512. Demasiados promedios provocan fatiga muscular con respuestas poco claras. Diferentes autores abogan por promediar entre 100 y 250 veces a menos que la respuesta sea muy clara (98). Se han de realizar varios registros en cada oído para asegurar la reproductibilidad de la prueba.

2.4.5 Parámetros de estudio en los PVME

Se recomienda que cada laboratorio obtenga sus propios valores de normalidad. Los valores de otras instituciones solo deben utilizarse si se utilizan los mismos parámetros de estimulación y registro y tras validar estos resultados en casos propios.

Los valores normales se ven influenciados por la edad y quizás por el sexo. Dado la posible variabilidad de la amplitud con respecto a la edad y el grado de contracción muscular, es preferible comparar un oído con el contralateral para obtener el Porcentaje de Asimetría de la Amplitud (PAA). Este es el parámetro más usado para la interpretación de los PVME. Su cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{PAA (\%)} = 100(A_M - A_m) / (A_M + A_m)$$

donde A_M es la amplitud de p13-n23 en el oído mejor y A_m es la amplitud de p13-n23 en el oído peor obteniendo un porcentaje. Es similar a la fórmula de Jongkees en la respuesta al test calórico. Este ha sido el parámetro utilizado en nuestro estudio para la determinación de normalidad de la respuesta.

Otras características estudiadas en la literatura han sido el umbral de respuesta y las latencias de aparición de las ondas. El umbral de respuesta es el nivel de estímulo más bajo en el que aparecen registradas las ondas p13-n23. La existencia de unos PVME con un umbral bajo de estimulación es una de las características definitorias de la dehiscencia del CSC superior o de la existencia de un síndrome de tercera ventana: fístulas o dehiscencias del CSC posterior (98). Las latencias de las ondas p13 y n23 también han de medirse ya que latencias prolongadas puede indicar la presencia de lesiones retrolaberínticas, especialmente del tracto vestibuloespinal (118).

2.4.6 Aplicaciones clínicas de los PVME

Además de en la EM (cuyo estudio es el que concierne a este trabajo) los PVME tienen un uso clínico en otras patologías (82):

A.- *Déficit vestibular agudo (DVA)*: es la pérdida brusca de la función vestibular unilateral. La mayoría de los DVA se deben a una afectación solo del nervio vestibular superior, menos frecuentemente se ven afectados tanto el nervio vestibular superior como el inferior y raramente se afecta el nervio vestibular inferior de forma aislada (119). Los PVME (por tanto estimulación del sáculo y de sus aferencias del nervio vestibular inferior) están ausentes sólo en el 20-30% de los DVA (120). En los casos de herpes zoster ótico (Síndrome de Ramsay Hunt) los PVME están ausentes en un 50% de los casos (121) lo que sugiere que en este grupo de pacientes existe una mayor afectación del nervio vestibular inferior.

B.- *VPPB*: cuando el VPPB es secundario a un DVA los PVME suelen estar presentes, ya que el nervio vestibular inferior que recoge las aferencias del sáculo y del CSC posterior debe de estar intacto para que se presente la clínica característica de un VPPB del canal posterior (120). Estudios recientes describen que aunque las respuestas de los PVME están presentes en los casos de VPPB tienen amplitudes menores y/o latencias prolongadas sobre todo

aquellos resistentes al tratamiento que precisan de múltiples maniobras de reposición (122). Se realizaron 2 estudios tras la oclusión quirúrgica del CSC posterior y se observó que tanto la PAA (123) como la latencia de p13 (122) no cambiaban significativamente tras el tratamiento quirúrgico de la patología.

C.- *Schwanoma vestibular (SV)*: se ha descrito una ausencia o disminución de la amplitud en los oídos con SV en más del 80% de los casos (124). Los tumores de gran tamaño y aquellos que se localizan más mediales son los que habitualmente se asocian a alteraciones de los PVME (125). Ni los PVME ni las pruebas calóricas se correlacionan en la cirugía con el origen del SV (126). A diferencia de los SV unilaterales, en aquellos pacientes con Neurofibromatosis tipo 2 o neurofibromas bilaterales se observa una ausencia de PVME en una porcentaje menor (14%) y puede ser debido a que el origen de estos tumores suele ser el nervio vestibular superior (127), aunque el número de pacientes estudiado es bastante limitado. Los PVME junto con las pruebas calóricas evalúan la función vestibular residual previa a la cirugía del SV. Aquellos pacientes con relativa normalidad podrían beneficiarse de un déficit vestibular controlado mediante la inyección de gentamicina intratimpánica seguido de una pre-habilitación vestibular antes de la cirugía del SV (128).

D.- *Otosclerosis, enfermedades de oído medio e hipoacusia*: los PVME tras estímulo aéreo no se pueden registrar cuando el GAP aéreo-óseo excede de 30dB (129). Los PVME con estímulo aéreo suelen estar ausentes previos a la cirugía, pero tras la misma pueden reaparecer en el oído intervenido (130). Los PVME con estímulo óseo pueden utilizarse en los pacientes con hipoacusia de transmisión debida a otitis media crónica (131). En casos de implante coclear también se han utilizado los PVME para estudiar la posible afectación sacular tras la cirugía (132).

E.- *Síndrome de Dehiscencia del CSC superior (SDCS) y otros síndromes de tercera ventana:* Clínicamente se presenta como vértigo, desequilibrio u oscilopsia asociado a autofonía e hiperacusia de conducción tras ser expuesto el paciente a ruido intenso o inducir presión sobre el oído interno. Cuando se realizan PVME con estímulos intensos los valores de la amplitud son elevados, pero pueden estar dentro del rango alto de normalidad de sujetos sanos (133). En cambio, los umbrales de los PVME y las amplitudes tras estímulos de baja intensidad pueden usarse para diferenciar el SDCS de los sujetos control (134). Si se realiza un tratamiento quirúrgico de oclusión los umbrales de aparición de la respuesta vuelven a la normalidad (103). Otras causas de tercera ventana, como la Dehiscencia del CSC posterior o la dilatación del acueducto vestibular, también provocan una disminución del umbral de aparición de respuesta en los PVME y han de considerarse cuando el SDCS no se detecta en el TAC y el paciente presenta los típicos síntomas (135). Figura 13

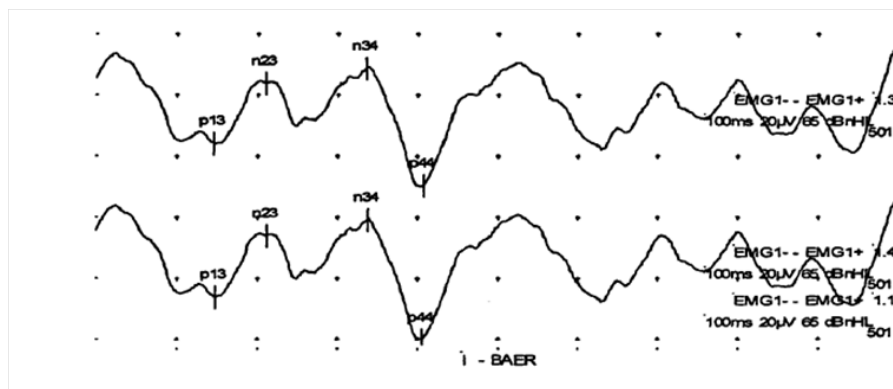


Figura 13: Registro del PVME con estímulo acústico a 65DB en paciente con SDCS

F.- *Toxicidad por gentamicina y vestibulopatía bilateral idiopática:* los PVME se han descrito, en muchos casos, dentro del rango de normalidad previos al tratamiento con gentamicina intratimpánica y a menudo están abolidos tras una única dosis de gentamicina (136). Los PVME están abolidos post tratamiento más frecuentemente que las pruebas calóricas y que las alteraciones en la vertical visual subjetiva (VVS), lo que sugiere que el sáculo es más sensible a la gentamicina que otras partes del vestíbulo (137).

Pacientes con una ausencia de respuesta bilateral en los test calóricos debidos a una vestibulopatía bilateral idiopática pueden tener unos PVME normales. A pesar de tener la función sacular intacta, los pacientes presentan dificultades en la deambulación en la oscuridad y oscilopsia vertical al caminar, lo que sugiere que el sáculo no es capaz de compensar lesiones vestibulares bilaterales severas (138). Los PVME también pueden estar abolidos en casos de toxicidad sistémica por aminoglucósidos y podrían usarse como monitorización no invasiva de pacientes que precisen de este tratamiento.

G.- *Alteraciones vestibulares centrales:* desde que se describieron por primera vez PVME alterados en pacientes con esclerosis múltiple (139) se han descrito alteraciones de los PVME en aproximadamente el 50% de los pacientes (118; 140). El hallazgo más común es la prolongación de las latencias p13 y n23 secundaria al enlentecimiento de la conducción en el tracto vestibuloespinal debido a la desmielinización. Es más frecuente encontrar los PVME alterados en casos de lesiones del tronco cerebral ya conocidas, pero también son capaces de detectar lesiones silentes (140). Algunos estudios preliminares sugieren que los PVME pueden ser en ocasiones anormales en casos de infartos del tronco cerebral, especialmente si la lesión afecta a la parte baja del tronco (141).

En un estudio realizado en pacientes con migraña basilar los PVME estaban a menudo ausentes o retrasados comparado con un grupo de sujetos sanos. Tras 3 meses de tratamiento se repitieron los PVME con resultados normales sugiriendo que la isquemia es reversible en el territorio de la arteria basilar (142).

3. POTENCIAL VESTIBULAR MIOGÉNICO EVOCADO EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

El motivo de esta tesis es valorar los resultados de los PVME en nuestros pacientes con EM por lo que es interesante estudiar los resultados obtenidos por otros autores previamente esquematizándolo según diferentes aspectos de la patología.

3.1 HIDROPS COCLEAR

Dentro de las diferentes alteraciones que se producen a nivel coclear por el HE podemos distinguir:

3.1.1 *Hipoacusia súbita en bajas frecuencias (HSBF)*: se define como la pérdida de audición de inicio brusco en frecuencias graves, preservándose los tonos agudos. Se ha determinado mediante electrococleografía que su fisiopatología es atribuible a la existencia de HE confinado en la cóclea, específicamente en la espira apical de la misma. Y, mediante histopatología, se ha confirmado la presencia de una invaginación de la membrana de Reissner en el ápex coclear dentro de la rampa vestibular (143). En la mayoría de los casos se recupera la audición de forma espontánea. Wu y Young (144) estudiaron a 12 pacientes con HSBF y encontraron que en 11 de ellos (92%) los PVME presentaban resultados normales durante el episodio, excluyendo la afectación sacular por dicho HE. Ahora bien, se observó que en los estadios iniciales de la EM, en ocasiones se producía un aumento del PVME, posiblemente porque una dilatación sacular presionando sobre la platina provocaría un aumento de la sensibilidad de la mácula sacular a los sonidos de alta intensidad (143). Así pues, según este trabajo, considerando que la mayoría de los pacientes con HSBF presentan PVME normales, pero que los pacientes con EM con hipoacusia en frecuencias bajas, sólo el 50% presentan alteraciones de los PVME, éstos podrían ser útiles para diferenciar estas dos

entidades (144). Así mismo, de Waele et al obtuvieron una correlación entre la hipoacusia en frecuencias bajas y la ausencia de PVME que no existía con la hipoacusia en agudos en su estudio con 59 pacientes con EM unilateral (145).

3.1.2 *EM ó Sordera brusca*: en ocasiones diferenciar estas patologías puede ser difícil ya que el inicio de la EM puede ser monosintomático y la hipoacusia el síntoma inicial, y único, en un 22% de los casos. Para diferenciarlas, además del reflejo estapedial, se han estudiado los PVME, al igual que en la entidad anterior (146). Wu y Young observan que los PVME se ven afectados en un 71% de los pacientes con EM y sólo en el 21% de los que tienen sordera brusca (147). Sin embargo, los PVME pueden ayudar al pronóstico de la evolución de la sordera brusca en casos de recurrencia, ya que su presencia confina la lesión en la cóclea, con buena evolución de la audición (148), mientras que su ausencia o su retraso implica una afectación de tronco cerebral (118).

3.1.3 *Estadio de la EM*: de acuerdo con la AAO-HNS (149) de 1995, la EM se puede clasificar en estadios mediante la realización de un promedio aritmético de los umbrales auditivos de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000Hz. De acuerdo con este promedio o *pure tone average* (PTA) podemos definir los siguientes estadios: Estadio I si el PTA es $< 26\text{dB}$; Estadio II cuando el PTA se encuentra entre 26 y 40dB; Estadio III cuando el PTA está entre 41 y 70dB y Estadio IV si el PTA $> 70\text{dB}$. En las etapas iniciales de la EM es habitual la pérdida de audición de las frecuencias bajas. Antolí-Candela (25) relacionó directamente esta pérdida auditiva con el aumento de volumen del conducto coclear. Después de la cóclea, como ya hemos visto en la histopatología de la enfermedad, la segunda localización más frecuente del HE es el sáculo. En las etapas iniciales de la EM se pueden obtener PVME aumentados en el oído patológico, lo que se atribuye a motivos mecánicos, bioquímicos u otras causas reversibles (143), que pueden disminuir de forma espontánea o bien mediante la

administración de furosemida o glicerol (150; 151). En las etapas más tardías de la enfermedad, hipotéticamente, los PVME deberían presentar resultados disminuidos o ausentes, debido a cambios morfológicos permanentes en los órganos sensoriales, incluida la mácula del sáculo. Young et al. estudiaron 40 pacientes con EM unilateral: 6 oídos fueron clasificados en el estadio I (los PVME fueron normales en 5 y aumentado en 1); 12 oídos clasificados en estadio II (los PVME fueron normales en 7, aumentados en 2, disminuidos en 1 y ausentes en 2); 17 pacientes fueron clasificados en estadio III (los PVME fueron normales en 10, disminuidos en 4 y ausentes en 3); y por último 5 oídos fueron clasificados en estadio IV (los PVME fueron normales en 2, disminuidos en 1 y ausentes en 2). Con estos resultados concluyeron que el PAA aumentaba significativamente en función de los estadios de la EM (152), dato similar al de otros autores (153). En cambio Wang et al., en 79 pacientes con EM unilateral, no observaron relación significativa entre la alteración en los PVME y los estadios de la enfermedad, si bien parecía existir una tendencia: a mayor estadio mayor PAA (154). En pacientes con EM bilateral no se obtuvo una correlación entre la prueba audiométrica y los resultados de los PVME (155).

3.2 HIDROPS SACULAR

De igual forma que en el apartado anterior, en el HE a nivel del sáculo podemos distinguir:

3.2.1 *PAA aumentado*: ya se ha comentado que debido a la gran variabilidad de la amplitud entre sujetos de la prueba, para la comparación de un oído con el contralateral, el parámetro más utilizado es el PAA. Los PAA de normalidad en diferentes estudios son: < 33 % para Young (156), < 34% para el grupo de Murofushi (157), < 31% en trabajos previos de nuestro laboratorio (158).

Diferentes estudios han centrado la atención en intentar correlacionar los resultados de los PVME con otras exploraciones en los pacientes con EM. Así, De Waele et al., en su estudio

realizado con 59 pacientes con EM unilateral, detectaron que los PVME estaban ausentes en el 54% de los oídos afectados. Éstos no se correlacionaban con la paresia canalicular en las pruebas calóricas ni presentaban un peor resultado en la condición 5 de la posturografía que con aquellos sin afectación sacular (145). Por otro lado, el grupo de trabajo de Murofushi, estudiaron 81 pacientes con EM unilateral: el 48% presentaba ausencia de respuesta en el oído afecto, 8 pacientes obtenían una respuesta disminuida y los PVME fueron normales en 34 oídos, por lo que la incidencia de PVME anormal en la EM en su estudio era del 58% (159). Este mismo grupo de trabajo, tras estudios con un mayor número de pacientes (n=114) describieron una especificidad de la prueba del 48,9% y una sensibilidad del 50% que al combinarla con las pruebas calóricas aumentaba hasta el 65,8% (157). Otros autores aumentan la sensibilidad de la unión de los PVME y los test calóricos hasta el 81.8% (160). Kim et al., al estudiar 41 pacientes con EM unilateral, obtuvieron PVME alterados en el 34,1% (153) y el estudio de Wang et al. obtuvo el 38% de los oídos afectados alterados en su análisis de 79 pacientes con EM unilateral (154).

Otro parámetro estudiado es la respuesta frecuencial (*frequency tuning*) de los PVME. En sujetos sanos resulta que la mayor amplitud de respuesta y el umbral más bajo se consiguen estimulando con la frecuencia de 0,5 kHz. Cuando se analizan las respuestas frecuenciales en oídos con EM se observan alteraciones significativas de los PVME que sugieren una distorsión estructural del sáculo por el HE: una elevación del umbral de aparición del potencial para diferentes frecuencias (0,25kHz, 0,5 kHz y 1kHz) y una alteración de la respuesta frecuencial: el umbral a 0,5kHz es mayor que a 1kHz. Esto se debería a las características frecuenciales de la transmisión de la energía a lo largo de los líquidos laberínticos y a su acoplamiento con la resonancia del sáculo. Además, existe un gradiente en los cambios de la respuesta frecuencial y en la elevación de los umbrales que dependen de la gravedad de la enfermedad (161).

3.2.2 *Crisis de vértigo*: se han propuesto dos teorías para la generación de las crisis de vértigo. Una de ellas es la de la ruptura de la membrana de Reissner. La otra es la teoría de la distensión de la membrana con la herniación de la membrana de utrículo y sáculo. La mayoría de los pacientes a los que se realiza la prueba durante una crisis de vértigo en la EM presentan unos PVME alterados (67%) indicando la participación del sáculo en la crisis de Menière bien sea por la distensión o la ruptura de la membrana sacular (162). Tras el ataque de vértigo los PVME suelen volver a ser normales lo que indica que las células ciliadas de la mácula sacular permanecen intactas durante la crisis. Cuando la enfermedad progresa, los PVME tienden a disminuir o a estar ausentes en el 54% de los pacientes con EM (145), (163).

3.2.3 *EM diferida (EMD)*: puede ser ipsilateral o contralateral. La EMD ipsilateral ocurre cuando un oído presenta una hipoacusia profunda y muchos años después aparecen crisis de vértigo recurrentes característicos de la enfermedad. La EMD contralateral presenta las mismas características que la ipsilateral, pero además se asocia pérdida de audición fluctuante en el oído sano (164). Estudios histopatológicos demuestran una gran dilatación sacular con su mácula degenerada, atrófica o aparentemente normal. Estos hallazgos se correlacionan con los resultados de los PVME en la EMD donde se observa PVME ausentes en el 30% de los casos, disminuidos en el 25% y normales en el 45% de los oídos (165). Según varios estudios de Ohki et al. en 12 pacientes con EMD ipsilateral y 9 con EMD contralateral, el 67% de los pacientes con EMD contralateral y el 75% de los ipsilaterales presentan PVME alterados (166; 167).

3.2.4 *Crisis de Tumarkin*: son caídas bruscas sin pérdida de conciencia. Los pacientes pueden inmediatamente levantarse y seguir con las actividades que estaban realizando. Duran menos de un minuto y no se acompañan de giro de objetos ni de cortejo vegetativo. En pacientes con EM de larga evolución su incidencia es del 5-10%. Su origen se ha considerado más en los

órganos otolíticos que en los CSC debido a la ausencia de nistagmo ni sensación de vértigo y se produciría por una deformación mecánica brusca de las membranas otolíticas que activarían la vía vestibuloespinal (168). Timmer et al. (169) describieron que el 41% de los pacientes con EM y crisis de Tumarkin presentaban una ausencia de respuesta en los PVME. Ozeki et al. publicaron los resultados de 3 pacientes con clínica de crisis de Tumarkin. Todos ellos recuperaron los PVME o bien espontáneamente, o bien tras la administración de glicerol. Estos resultados sugieren que la anomalía en los PVME puede ser reversible, por lo que los órganos otolíticos deben ser inestables. Además, con la evolución de la enfermedad y del estadio de la enfermedad (cuando los órganos otolíticos están irreversiblemente dañados de forma bilateral) las crisis no vuelven a aparecer (170).

3.2.5 EM Bilateral: Existen pocos artículos que describan los resultados en pacientes con EM bilateral. Huang (155) presenta un trabajo con 100 casos en el que obtiene 75 oídos con PVME normal y 125 oídos (63%) con PVME alterados. En este mismo estudio no se correlacionan las alteraciones de los PVME con los resultados audiométricos. Agrawal (171), en un trabajo con 34 pacientes con vestibulopatía bilateral (de los cuales 11 son EM bilateral) describe que los PVME se correlacionan significativamente con el grado de incapacidad global que provocan dichas enfermedades, medida dicha incapacidad mediante el *dizziness handicap inventory* (DHI).

3.2.6 Hidrops sacular asintomático: Lin et al. (del grupo de trabajo de Rauch) continuó con el estudio de los umbrales de presentación de los PVME y la respuesta frecuencial de los mismos. Concluyen que en un 35% de los pacientes con EM unilateral se puede obtener un patrón “*Ménière-like*” en el oído sano. Por lo tanto, el HE sacular precede a los síntomas clínicos en la EM y los PVME pueden demostrar dichos cambios y detectar así el hidrops sacular asintomático (172).

OBJETIVOS

Nuestra hipótesis es que la EM produce alteraciones en el sáculo, que podrían evidenciarse a través del PVME.

OBJETIVO

1. Utilizar los PVME, que es la prueba estándar para valorar la función sacular, y su repercusión en la EM
2. Efectuar el registro del PVME a un grupo de pacientes con evolución natural de la EM y a un grupo control de sujetos normales.
3. Correlacionar los resultados obtenidos en el PVME con diferentes aspectos de la EM como son: estadio de la enfermedad, años de evolución desde el inicio de los síntomas, tiempo desde la última crisis, índice vertiginoso en los 2 y 6 últimos meses, intensidad del acúfeno, inestabilidad y sensación de plenitud ótica.
4. Correlacionar los resultados de los PVME con otras técnicas de exploración que dependen de otros órganos vestibulares (video head impulse test, vertical visual subjetiva, test de up and go y test de Unterberger) o auditivos (audiometría tonal)

MATERIAL Y MÉTODO

Hemos realizado un estudio prospectivo, observacional y transversal. Se incluyeron 109 pacientes con EM estudiados en la Unidad de Otoneurología del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario La Fe de Valencia. Se comparan los resultados con un grupo de 90 sujetos sanos.

1.- Criterios de inclusión

Todos los pacientes presentaban la triada de síntomas requeridos para el diagnóstico de enfermedad de Ménière **definitiva**, AAO-HNS de 1995 (1): han tenido, al menos, dos crisis vertiginosas de más de 20 minutos de duración; presentan hipoacusia neurosensorial documentada audiométricamente al menos en una ocasión, y tienen acúfenos y/o plenitud ótica en el oído afectado.

Se excluyeron aquellos pacientes que no cumplían los requisitos citados. También aquellos que, bien en el oído enfermo o en el contralateral, presentaban patología del oído medio confirmado mediante audiometría y timpanograma, dado que el resultado de los PVME podía verse alterado al presentar estímulos por vía aérea. Así mismo, se excluyeron aquellos pacientes que precisaron, para el control de sus síntomas, tratamientos intratimpánicos (corticoides o gentamicina) o tratamientos quirúrgicos (neurectomía vestibular o laberintectomía quirúrgica). El grupo control está compuesto por 90 sujetos, que no han presentado previamente patología vestibular ni auditiva.

2.- Muestra estudiada

El grupo control fueron 48 mujeres y 42 hombres. La edad media de los pacientes fue de 52 años. La edad media de las mujeres fue 49 años (rango 22-82) y de los hombres 55 años (rango 21-83).

El grupo de pacientes estaba constituido por 61 mujeres y por 48 hombres (Figura 14). La edad media de los pacientes fue de 57 años. Las mujeres tenían una edad media de 57 años (rango 19-82) y los hombres 59 años (rango 26-77).

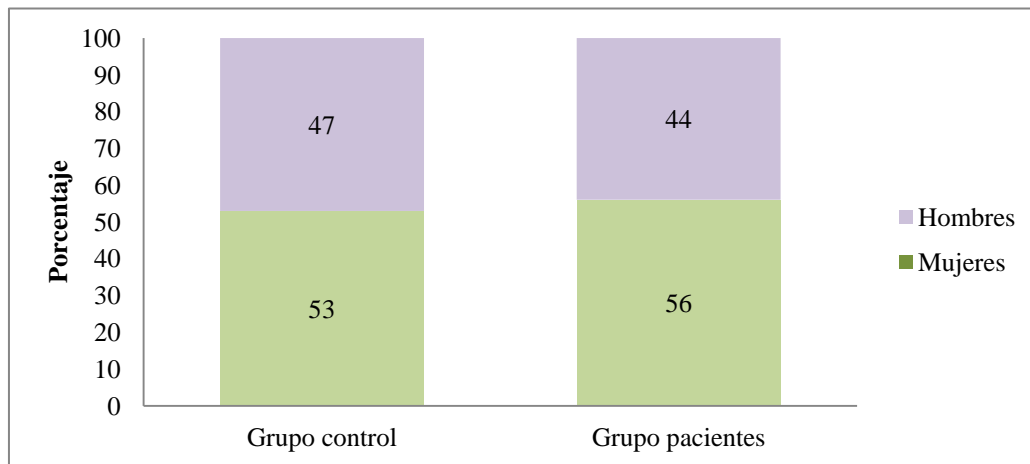


Figura 14: Porcentaje en función del sexo en la población de sana y en pacientes

Quince casos presentaban una EM bilateral (9 mujeres y 6 hombres) y 94 una EM unilateral (52 mujeres y 42 hombres).

Con respecto al oído afecto, de los 94 enfermos con EM unilateral, 44 eran oídos derechos (OD) (46.8%) y 50 oídos izquierdos (OI) (53.2%).

3.- Autorización para el estudio

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia. A los pacientes se les informó sobre el estudio y sobre las pruebas a realizar y todos ellos firmaron su consentimiento de inclusión.

4.- Datos clínicos recopilados

Los datos obtenidos durante la entrevista fueron:

- Datos administrativos: nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, fecha realización de la prueba

- Datos clínicos:
 - o Oído afecto (derecho, izquierdo o bilateral)

 - o Antecedentes de migraña, dislipemia, hipertensión arterial (HTA) o diabetes

 - o Fecha de inicio de la enfermedad (entendiendo como tal cuando apareció el primer síntoma de la triada)

 - o Fecha de inicio del vértigo

 - o Fecha de inicio de la hipoacusia y del acúfeno (en los casos bilaterales en cada oído por separado)

 - o Fecha de la última crisis y la duración de la misma. Por la duración, las crisis las hemos clasificado en Grado 1: duración inferior a 20 minutos; Grado 2: duración entre 20 minutos y 2 horas; Grado 3: duración entre 2 y 6 horas; Grado 4: duración mayor de 6 horas

 - o Índice vertiginoso 2 y 6 meses: en función del número de crisis de vértigo y la duración de las mismas se calcula un índice que nos indica la intensidad de los vértigos durante ese tiempo (crisis tipo 1 x0, crisis tipo 2 x1, crisis tipo 3 x2 y crisis tipo 4 x3)

 - o Intensidad del acúfeno valorada con una escala analógica-visual del 1 al 10 correspondiendo el 1 a ausencia de acúfenos, el 5 de intensidad moderada, el 7 intensidad fuerte, el 9 intensidad muy fuerte y el 10 acúfenos insoportables.

- Grado de inestabilidad al caminar valorada con una escala analógica-visual del 1 al 5 donde: 1: sin inestabilidad; 2: inestabilidad que no provoca caídas ni trastorna la vida cotidiana; 3: inestabilidad que no provoca caídas pero trastorna la vida cotidiana; 4: inestabilidad que provoca algunas caídas y 5: inestabilidad que provoca caídas frecuentes.
- Sensación de plenitud óptica durante las crisis de vértigo y el día de la prueba

Muchos de estos datos fueron obtenidos del programa MEN que es un programa informático para configurar bases de datos de pacientes con EM (173).

5.- Pruebas complementarias realizadas

5.1 Valoración del equilibrio estático y dinámico

- *Test de up and go*: es un test que se utiliza para determinar la movilidad dinámica de los pacientes y que se relaciona con el riesgo de caídas. El paciente debe sentarse en una silla con la espalda apoyada y los brazos descansando sobre los apoyabrazos. Le solicitamos que se levante de la silla y camine una distancia de 3 metros, de media vuelta, camine de vuelta a la silla y se siente de nuevo. Se empieza a cronometrar cuando la persona comienza a levantarse de la silla y termina cuando regresa a la silla y se sienta. La valoración es en segundos con los siguientes resultados: <10: movilidad independiente; < 20: mayormente independiente; 20-29: movilidad variable; > 30: movilidad reducida (174).

- *Test Unterberger* o test de la marcha simulada: es un test dinámico. Con los ojos cerrados y brazos extendidos, el paciente tiene que marcar 50 pasos en 30 segundos. Los parámetros a valorar son: 1. ángulo de desplazamiento (ángulo formado entre la posición inicial y la final) que no debe sobrepasar aprox. 45grados; 2. ángulo de rotación (ángulo

recorrido por el paciente al girar entre el inicio y el final de la prueba) con valores normales similares a los del ángulo de desplazamiento; 3. amplitud de las oscilaciones al apoyarse de un pie al otro lo cual nos da una idea de la amplitud de los límites de estabilidad. Consideramos esta prueba como normal o patológica.

5.2 Valoración de la función canalicular

- *Video Head Impulse Test* (vHIT): permite realizar la prueba clínica del impulso cefálico mediante una microcámara de video de alta velocidad y, con la ayuda de giroscopios integrados y un sistema de registro, comparar la velocidad del movimiento ocular con el de la cabeza (175).

La prueba del impulso cefálico se basa en los aspectos fisiológicos que determinan el reflejo vestibulo-ocular (VOR) que expresa la capacidad del organismo para mantener la mirada fija en un objeto a pesar de movimientos rápidos e inesperados de la cabeza. En un paciente sano, los CSC detectan con exactitud cambios en la posición de la cabeza, enviando a los músculos extraoculares las señales necesarias para generar un movimiento compensatorio del globo ocular, en sentido y velocidad, perfectamente opuesto y suplementario, de modo que se genera la ilusión de que los ojos permanecen inmóviles con la vista fija en el objeto a pesar de cualquier movimiento cefálico. A pesar de que frente a un giro cefálico se estimulan siempre ambos oídos, en los casos de gran velocidad angular existe una asimetría en la integración central de la información, lo que permite (mediante la realización de un HIT) discriminar la función de cada canal por separado.

En pacientes con patología la respuesta del RVO frente a un movimiento cefálico se retrasa, siendo necesaria una sacada correctiva (semejante a la fase rápida del nistagmo) para reposicionar el ojo hacia el objetivo que se está mirando. Durante el examen este retraso se percibirá como un "error" en la posición ideal del ojo con respecto al blanco que se sigue,

donde se observará que el ojo "sigue a la cabeza" desviando la mirada hacia un punto lejano. Un instante después, el ojo se moverá para redirigir la mirada hacia el objeto (sacada correctiva).

En nuestro estudio disponíamos del vHIT de análisis de un solo canal, por lo que el CSC estudiado fue el CSC horizontal.

Tras la colocación de las gafas necesarias para el registro, se le solicitó al paciente mantener la vista fija en un punto colocado aproximadamente a un metro de distancia. El examinador se colocó detrás del paciente y con sus manos sujetando ambos lados de la cabeza de éste, generamos movimientos rápidos, aleatorios (tanto en dirección como intervalo entre impulsos), inesperados, sin rebote (movimiento "seco" hacia un lado) y de gran velocidad en el plano de los CSC que se pretendía evaluar. En nuestro caso, manteniendo el paciente la mirada en el punto de referencia, se giró la cabeza entre 10° y 15° hacia los lados (si se gira la cabeza hacia la izquierda se está estimulando el CSC izquierdo). Figura 15

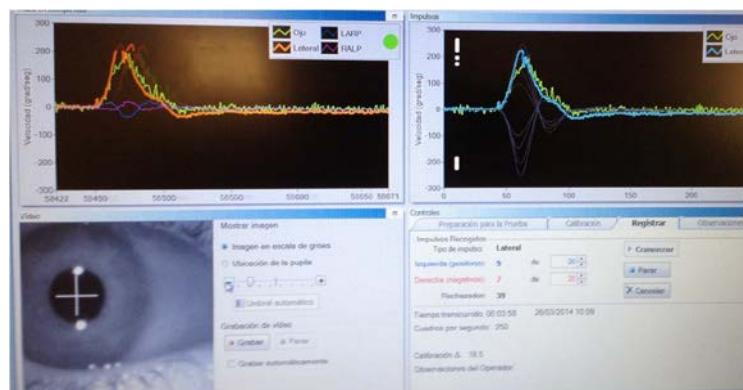


Figura 15: Pantalla de registro del vHIT

Se considera patológico cuando la ganancia de la prueba (la relación entre el movimiento de la cabeza y del ojo) es < 0.8 y ante la existencia de sacadas oculares correctoras durante o después del movimiento ocular (sacadas cover y over). Figuras 16 y 17

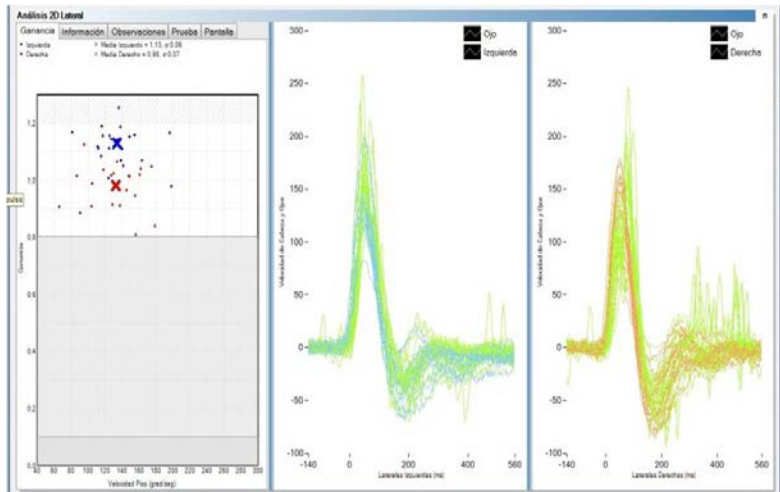


Figura 16: vHIT normal

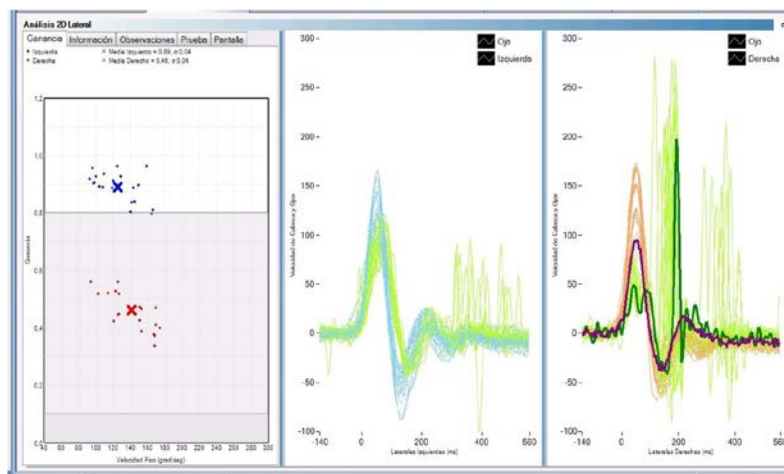


Figura 17: vHIT patológico con disminución de ganancia en OD y sacadas over

5.3 Valoración de la función utricular

- *Test de la Vertical Visual Subjetiva:* es una prueba que evalúa el órgano otolítico utricular. Un sujeto normal sentado en una habitación totalmente oscura puede alinear con precisión una barra apenas iluminada con la vertical gravitatoria o la horizontal con un error aproximado de un grado (80). Posteriormente se demostró que pacientes con lesiones vestibulares unilaterales colocaban la barra de tal manera que ya no estaba alineada con el vector gravitatorio, sino que se desviaba constantemente hacia el lado de la lesión. Una desviación significativa de la VVS es indicativa de hipofunción vestibular aguda, posiblemente otolítica.

En una habitación completamente a oscuras, se solicitó al paciente que coloque alineada una barra ligeramente iluminada con la vertical gravitatoria (Figura 18). Para ello utilizamos un sistema informatizado (VNG Ulmer de Synapsis 3.4.0.30 con el módulo Vertical Subjetiva de Synapsis 1.3.2.66). Se repitieron 3 exploraciones solicitando al paciente que cerrase los ojos 30 segundos entre prueba y prueba. Se realizó un promedio de las 3 pruebas. Las desviaciones de la verticalidad mayores a 3°, las consideramos patológicas.

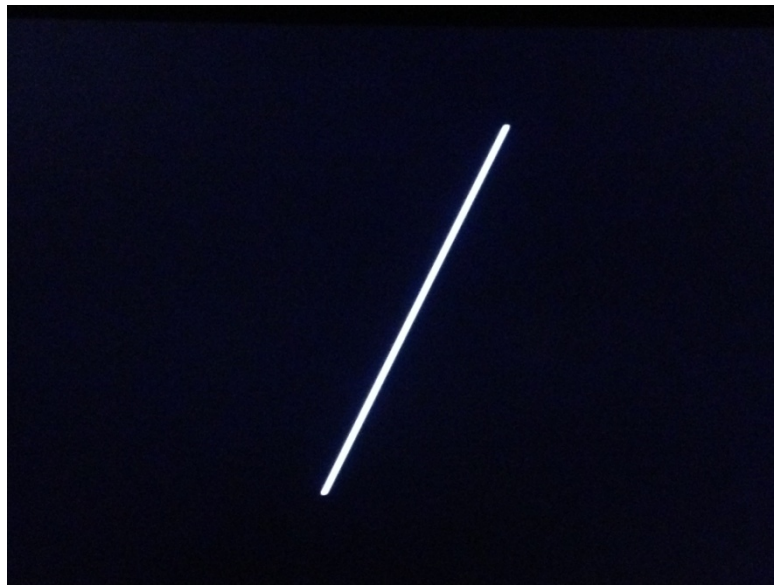


Figura 18: Imagen de la pantalla a corregir por el paciente

5.4 Valoración de la función sacular

○ *PVME*: a todos los pacientes y a los sujetos del grupo control se les realizaron PVME (AEP ver 7.0.0, Navigator Pro®, Bio-logicSystems). Se les instruyó a que giren la cabeza hacia el oído no estimulado de tal forma que quede la parte lateral del mentón a la altura de la articulación acromioclavicular y se le solicitó al paciente que mantuviera dicha postura mientras se realizaba la prueba. Como utilizamos un protocolo de cambio automático entre las posiciones de los electrodos “referencia” y “tierra”, se colocaron dos electrodos en el tercio medio de cada MECM y uno en el hueco supraesternal. El estímulo acústico se

presentó ipsilateralmente al MECM contraído, en cada oído por separado, mediante auriculares intracanal (Figura 19). Se presentaron *tone burst* (500 Hz, ascenso/descenso 2ms, meseta 2ms, 95dB NHL). El registro EMG fue amplificado y filtrado (10-1500Hz). Se realizaron 128 promediaciones y se efectuaron varios registros en cada oído para asegurar la reproductibilidad de la prueba. Posteriormente, se corrigió la amplitud de la respuesta mediante una rectificación EMG preestímulo (controla la magnitud de la actividad tónica del músculo calculando la amplitud antes de la estimulación 10msg antes del estímulo). Los parámetros estudiados fueron: 1. presencia o ausencia de respuesta en ambos oídos; 2. latencias de p13; 3. latencias de n23; 4. amplitud de las ondas y 5. PAA señalando cuál era el oído mejor (Figura 20). El PAA se cuantificó mediante la fórmula ya comentada anteriormente:

$$PAA (\%) = 100(A_M - A_m) / (A_M + A_m)$$

donde A_M es la amplitud de p13-n23 en el oído mejor y A_m es la amplitud de p13-n23 en el oído peor obteniendo un porcentaje.

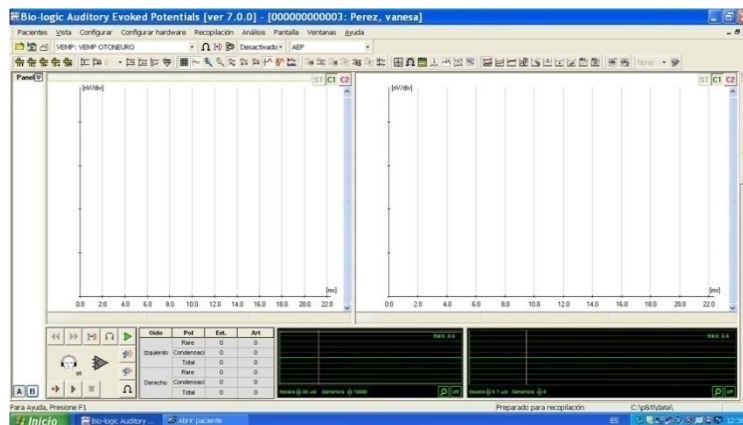


Figura 19: Pantalla de registro del PVME

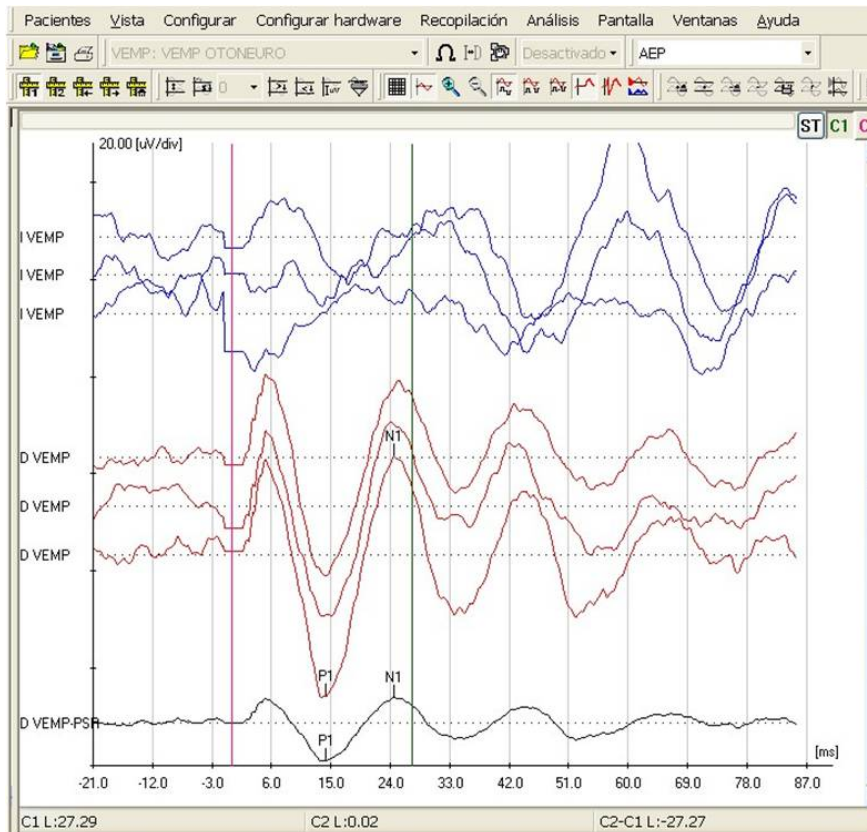


Figura 20: Registro de PVME: normal en OD (en rojo) y tras la corrección EMG (en negro), con las ondas p13 y n23 marcadas, y ausencia de respuesta en el OI (en azul)

5.5 Valoración de la función coclear

- *Audiometría tonal liminar*: a todos los pacientes se les realizó una audiometría tonal liminar (Equinox 2.0.0, Interacoustics®). Se utilizó el enmascaramiento en aquellos casos que lo precisaron. Se determinaron las frecuencias 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz y 4000 Hz. Se calculó el PTA con el promedio de los valores (500, 1000, 2000 y 3000 Hz). Basándonos en este promedio se catalogó la enfermedad según estadios de acuerdo con la AAO-HNS de 1995 (Estadio I si el PTA es < 26dB; Estadio II cuando el PTA se encuentra entre 26 y 40dB; Estadio III cuando el PTA está entre 41 y 70dB; Estadio IV si el PTA > 70dB).

6.- Análisis estadístico

Los datos se han resumido mediante media (desviación estándar) y mediana (rango intercuartil) en el caso de las variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de las variables categóricas. Las diferencias entre variables continuas se han contrastado mediante test t. En el caso de variables con distribución log-normal, se aplicó el logaritmo antes de la realización del test t. En el caso de variables categóricas, se ha utilizado el test de Chi-cuadrado. Se ha analizado la relación entre PVME alterado y el estadio de la enfermedad mediante un análisis de supervivencia con regresión de Cox. Para relacionar la probabilidad de resultado patológico con las variables estadio, tiempo de evolución, índice vertiginoso y tiempo desde la última crisis, se ha utilizado un modelo de regresión logística. Todos los análisis estadísticos y las gráficas se han realizado mediante el software R (versión 3.1.2). Los valores de $p < 0.05$ se han considerado estadísticamente significativos.

RESULTADOS

1.- PVME

1.1 Presencia o ausencia de respuesta

Todos los sujetos sanos presentaron onda p13-n23 en el registro de los PVME.

De los 109 pacientes con patología, 15 presentaban una EM bilateral y 94 una EM unilateral.

Por lo tanto, de los 218 oídos estudiados, 124 eran oídos con EM y 94 eran oídos clínicamente sanos. No se obtuvo respuesta en 44 oídos enfermos (35%) y en 14 oídos sanos (14,9%). Figura 21

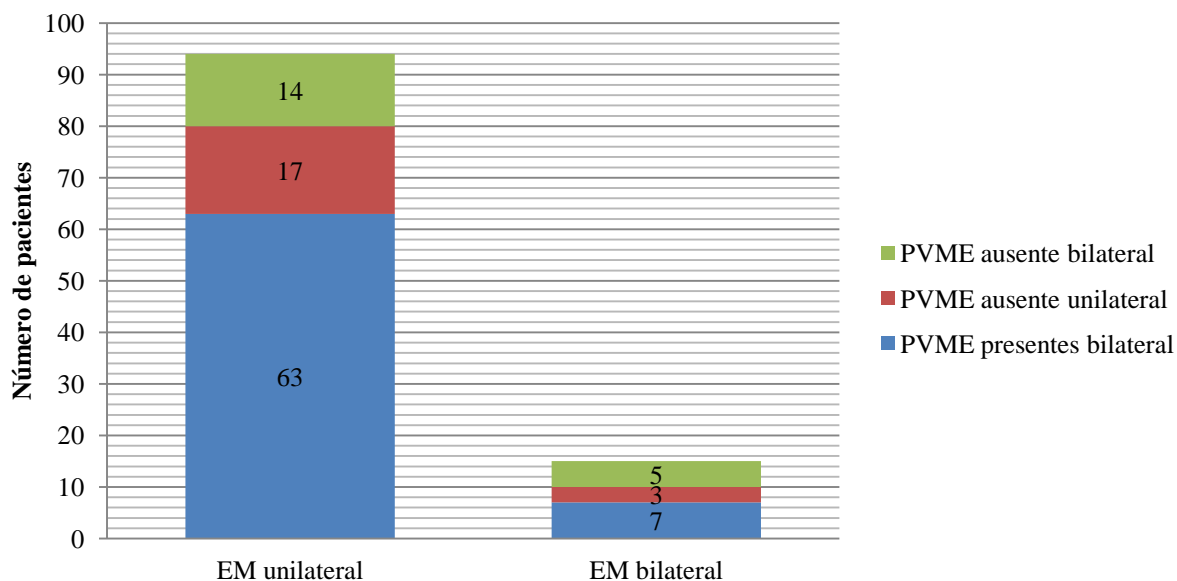


Figura 21: Representación de la presencia o ausencia de los PVME en pacientes con EM unilateral y bilateral

1.2 Latencias

La tabla 1 presenta los datos estadísticos descriptivos de las latencias de las ondas p13 y n23 en el grupo control, en el oído enfermo y en el oído sano del paciente.

Los oídos con EM en que no se obtuvo respuesta, lógicamente, no están considerados.

	Latencia p13	Latencia n23
Grupo control n=180	14,98±1,35 Rango 11,43-19,59	23,52±1,96 Rango 18,1-28,3
Oídos afectados EM n=80	15±1,47 Rango 12,3-21,47	23,44±2 Rango 18,97-29,17
Oídos sanos en EM n=80	14,96±1,3 Rango 13,14-19,17	23,56±2 Rango 18,34-29,38
Total n=340		

Tabla 1: Resultados globales de latencias p13 y n23 (media, desviación estándar y rango) distribuidos por grupo control, oídos enfermos en pacientes con EM (oídos afectados EM) y oídos sanos de los pacientes con EM (contralateral al oído afecto).

No existe una diferencia estadísticamente significativa entre la latencia p13 del grupo control y la de los oídos sanos de los pacientes con EM ($p=0.89$) ni con la latencia p13 de los oídos enfermos ($p=0.91$). Tampoco obtuvimos diferencias entre la latencia n23 del grupo control y la de los oídos sanos de los pacientes ($p=0.89$), ni con la latencia n23 de los oídos enfermos ($p=0.76$).

1.3 Amplitud

Al tener las amplitudes de nuestros sujetos estudiados (sanos y con EM) una distribución log-normal, se transformaron los datos mediante el logaritmo previamente a la comparación de medias. Los resultados tanto del grupo control como de los pacientes se resumen en la Tabla 2.

	Grupo control n=180	Oídos afectados EM n= 80	Oídos sanos en EM n= 80
Amplitud	11,82 μ V	12,6 μ V	14,32 μ V
Rango	4,2-35,3 μ V	1,5-40,5 μ V	6,22-38 μ V
Media-log	2,47	2,54	2,66
SD-log	0,48	0,57	0,41
Total n= 340			

Tabla 2: Resultados globales de la amplitud de la onda (media, rango, media-log y desviación estándar-log) distribuidos por grupo control, oídos enfermos en pacientes con EM (oídos afectados EM) y oídos sanos de los pacientes con EM (contralateral al oído afecto).

En los casos en los que hubo respuesta en el grupo de pacientes, no existe una diferencia estadísticamente significativa de las amplitudes con el grupo control ($p=0.21$). Tampoco encontramos diferencias entre las amplitudes del oído enfermo y el oído contralateral sano ($p=0.35$).

En los 90 sujetos del grupo control se determinó el PAA normal (con un intervalo de confianza del 97.5%) resultando inferior al 33%. Por lo tanto, aquellos pacientes que presenten un PAA \geq al 33%, deben considerarse como patológicos.

Solo en los 70 pacientes que presentaron respuesta en los PVME en ambos oídos fue posible determinar el PAA. 10 pacientes presentaron un PAA \geq al 33%. Dos pacientes presentaban una EM bilateral por lo que ambos oídos estaban afectados, 5 pacientes presentaban una amplitud mayor del oído sano y 3 pacientes presentaban mayor amplitud en el oído enfermo.

2.- RELACIÓN CON LOS DATOS CLÍNICOS

2.1 Resultados de los PVME en función del oído afecto: Considerando todos los oídos afectados (124) observamos PVME ausente en 33 de los 59 casos con afectación de OD y en 25 de los 65 casos con afectación del OI ($p > 0.05$).

2.2 Resultados de los PVME en función de la edad: la edad media de los pacientes fue de 57 años (SD 13.47) (rango 19-82). Clasificamos a los pacientes en dos grupos, menores de 60 años ($n = 47$) y mayores de 60 años ($n = 62$).

En el primer grupo, 32 pacientes presentaron respuesta en ambos oídos (68%), 7 pacientes presentaron ausencia de respuesta en un oído (5%) y 8 pacientes (17%) presentaron ausencia de respuesta en ambos oídos (7 con EM unilateral y 1 con EM Bilateral).

En el grupo de mayores de 60 años, en 38 pacientes el PVME estaba presente en ambos oídos (61,3%), en 13 había una ausencia de respuesta en un oído (21%) y en 11 pacientes (17,7%) no había respuesta en ningún oído (7 con EM unilateral y 4 con EM Bilateral).

Si evaluamos el PAA en función de la edad observamos que en el grupo de menores de 60 años fue superior al 33% en 6 casos (18,7%) y en el grupo de mayores de 60 años en 4 casos (10,5%) ($p=0.69$). Figura 22

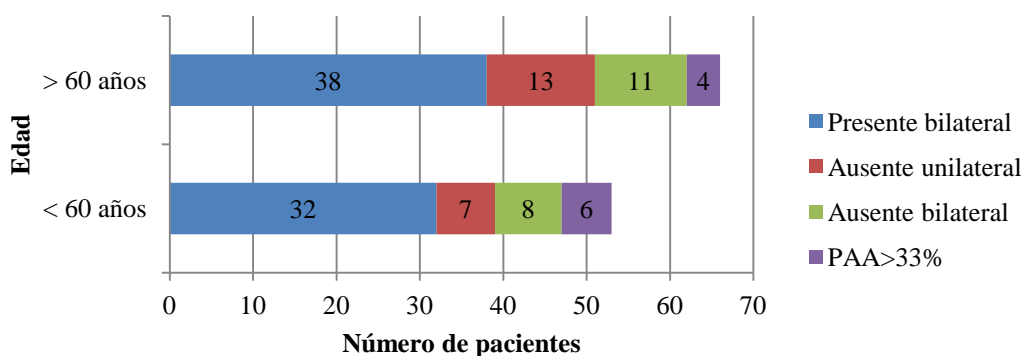


Figura 22: Representación de las alteraciones de los PVME en pacientes mayores o menores de 60 años

2.3 Resultados de los PVME en función de los antecedentes personales: En la Figura 23 se representan los resultados.

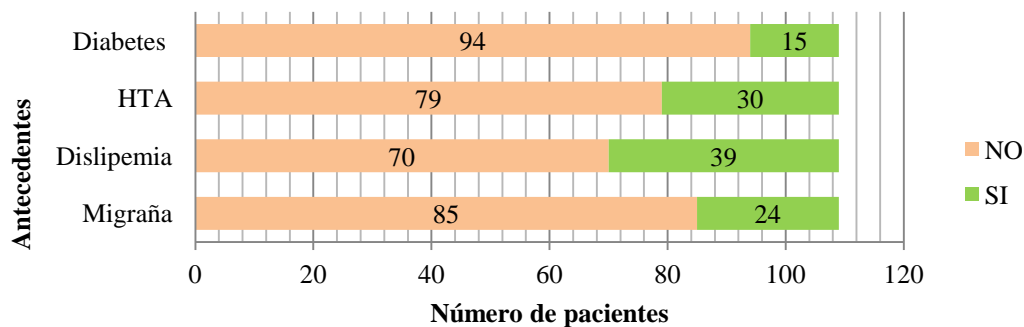


Figura 23: Representación de los antecedentes clínicos de los pacientes con EM unilateral o bilateral (Diabetes, HTA, Dislipemia y Migraña)

La Tabla 3 recoge las correlaciones entre los distintos antecedentes y la alteración de los PVME

	Diabetes	HTA	Dislipemia	Migraña
PAA > 33%	p = 0,96	p = 0,85	p = 0,89	p = 0,92
Ausencia PVME	p < 0,001*	p = 0,71	p = 0,92	p < 0,001*

Tabla 3: Correlación antecedentes clínicos y alteración de los PVME

En consecuencia, los antecedentes personales en los que hemos encontrado una correlación estadística, son los siguientes:

A) 24 pacientes (48 oídos) padecían migraña. De los 48 oídos, en 18, el PVME estaba ausente.

De los 24 pacientes en 10 casos la EM era unilateral. En 5 casos la ausencia de PVME fue en ambos oídos y en los 5 restantes sólo en el oído afecto.

En 2 pacientes la EM era bilateral. En 1 la ausencia de PVME fue en ambos oídos y en otro sólo en 1 oído.

B) 15 pacientes (30 oídos) padecían diabetes. De los 30 oídos, en 7 oídos el PVME estaba ausente.

De los 15 pacientes en 5 casos la EM era unilateral. En 1 caso la ausencia de PVME fue en ambos oídos y en los 4 restantes sólo en el oído afecto.

En 2 pacientes la EM era bilateral. En 1 la ausencia de PVME fue en ambos oídos y en otro sólo en 1 oído.

2.4 Resultados de los PVME en función de los años de evolución: los datos estadísticos descriptivos aparecen en la Tabla 4:

	Primer síntoma	Vértigo	Acúfeno	Hipoacusia
Media	13,77	13,38	12,94	11,97
SD	10,23	10,91	10,22	11,97
Rango	0,07-53,72	0,06-53,72	0,07-53,7	0,06-53,7

Tabla 4: Resultados globales (media, desviación estándar y rango) de los años de evolución de los diferentes síntomas de la enfermedad expresada en años

En ninguna de estas variables se ha obtenido una correlación con la alteración de los PVME estadísticamente significativa. Tabla 5

	Primer síntoma	Vértigo	Acúfeno	Hipoacusia
PAA > 33%	p = 0,059	p = 0,29	p = 0,81	p = 0,84
Ausencia PVME	p = 0,21	p = 0,43	p = 0,10	p = 0,29

Tabla 5: Correlación años de evolución de los síntomas y alteración de los PVME

2.5 Resultados de los PVME en función de la fecha de la última crisis y su duración: el promedio de tiempo, en meses, desde la última crisis fue de 34.6 (SD 48,39) Rango 0,03-216. No existe relación entre el tiempo transcurrido desde la última crisis y la ausencia de PVME ($p=0.56$) ni con el PAA>33% ($p=0.30$).

Recordemos que catalogamos las crisis en función de su duración en 4 tipos: tipo 1 (duración inferior a 20 minutos); tipo 2 (duración entre 20 minutos y 2 horas); tipo 3 (duración entre 2 y 6 horas) y tipo 4 (duración mayor de 6 horas). Tampoco obtuvimos una correlación entre la duración de las mismas y la alteración de los PVME (ausencia $p= 0.80$ y PAA>33% $p=1$).

Figura 24

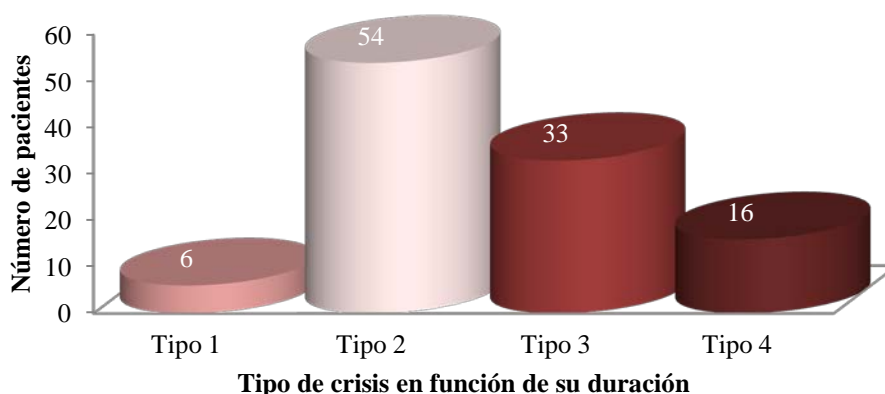


Figura 24: Representación de la distribución de los pacientes según el tipo de su última crisis de vértigo

2.6 Resultados de los PVME en función del índice vertiginoso en los 2 últimos meses y en los 6 últimos meses: La distribución del índice vertiginoso se representa en las Figuras 25 y 26, variando los dos meses previos a la realización de la prueba entre 0 y 41 y en los 6 últimos meses entre 0 y 47. No observamos una relación estadísticamente significativa entre la cantidad y duración de los vértigos en este período de tiempo y la ausencia de PVME (2 meses $p=0.82$; 6 meses $p=0.64$) ni con el PAA>33% (2 meses $p=0.39$; 6 meses $p=0.09$).

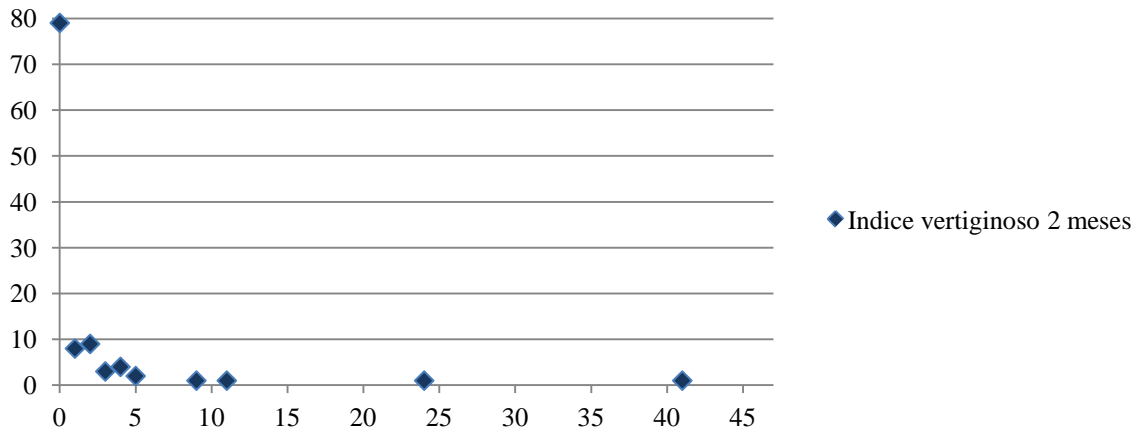


Figura 25: Distribución del número de pacientes según el índice vertiginoso en los 2 últimos meses

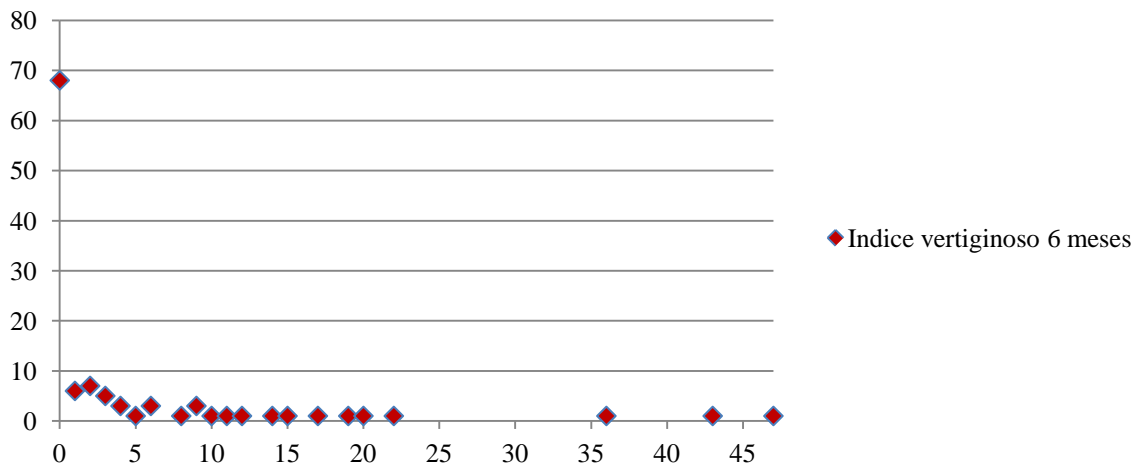


Figura 26: Distribución del número de pacientes según el índice vertiginoso en los 6 últimos meses

2.7 Resultados de los PVME en función de la intensidad del acúfeno: mediante una escala analógica-visual (del 1 al 10) se determinó la intensidad del acúfeno. En aquellos pacientes con EM bilateral se consideró el acúfeno de mayor intensidad. 20 pacientes (18.34%) percibían un acúfeno de intensidad fuerte o muy fuerte. Figura 27

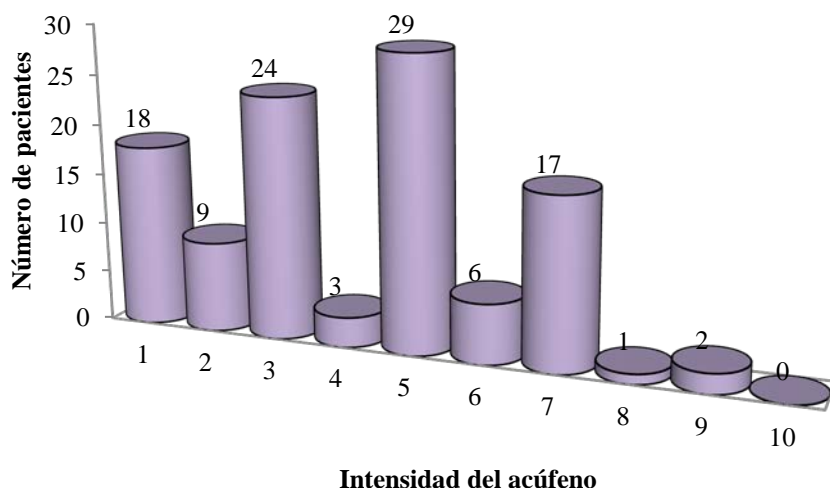


Figura 27: Distribución de los pacientes según la intensidad del acúfeno medida mediante una escala analógica-visual

La presencia de un acúfeno subjetivo de mayor intensidad se correlacionó tanto con la ausencia de respuesta en los PVME ($p=0.02$) como con el PAA>33% de forma significativa ($p=0.001$).

2.8 Resultados de los PVME en función de la inestabilidad al caminar: La mayoría de nuestros pacientes (64,3%) no presentaba inestabilidad en la deambulación y ninguno presentó inestabilidad que provocara caídas frecuentes. En más de un 85% de los pacientes la inestabilidad no afectaba a su vida diaria. Figura 28

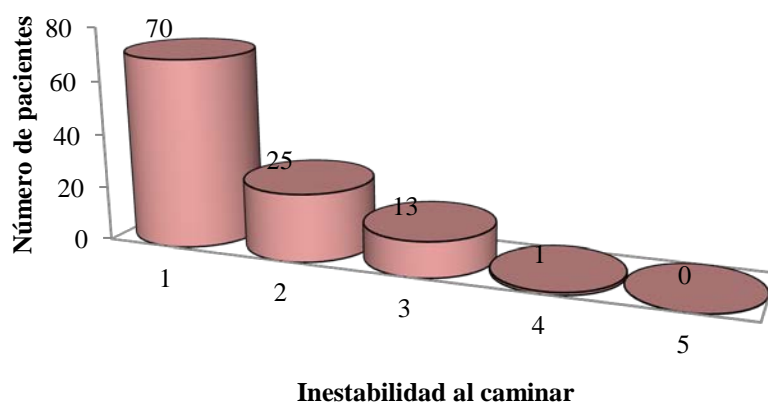


Figura 28: Distribución de los pacientes según la inestabilidad en la deambulación medida mediante una escala analógica-visual

No se obtuvo relación entre la sensación subjetiva de inestabilidad al caminar y la ausencia de PVME ($p=0.52$) o el PAA>33% ($p=0.37$).

2.9 *Resultados de los PVME en función de la plenitud ótica en las crisis de vértigo:* el 56.9% de los pacientes presentaba sensación de presión ótica durante las crisis (62 pacientes) sin relacionarse con los resultados de los PVME (ausentes $p= 0.11$; PAA>33% $p=0.17$). De ellos, 17 pacientes tenían plenitud ótica el día que se realizó la prueba, sin existir relación con la ausencia de PVME ($p= 0.49$) ni con un PAA>33% ($p=0.29$).

3.- RELACIÓN CON PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.1 *Resultados de los PVME en función del Test de up and go:* el tiempo medio que tardaron los pacientes en realizar el test fue de 9.67sg (SD 2.14) con un mínimo de 6.25sg y un máximo de 17.37sg. Dos pacientes no pudieron realizar el test por estar intervenidos de una prótesis de cadera o rodilla recientemente y otros 7 pacientes presentaban algún factor a nivel articular que dificultó la realización de la prueba (problemas de cadera, rodilla o pies) obteniendo resultados más prolongados de lo habitual. Puesto que este test se ha considerado predictor de posibles caídas, consideramos que no se debían excluir estos pacientes ya que la estabilidad de los pacientes no solo depende del sistema vestibular sino de múltiples sistemas en los que las patologías que padecían nuestros enfermos podían influenciar. A pesar de ello, 74 pacientes presentaban un grado de movilidad independiente (68.51%) y 34 presentaban una movilidad mayormente independiente (31.49%) estando incluidos en este segundo grupo todos aquellos pacientes que presentaban patologías asociadas. No obtuvimos una correlación entre la alteración de los PVME y el tiempo de realización de la prueba ($p=0.067$).

3.2 Resultados de los PVME en función del Test Unterberger: de los 109 pacientes solo determinamos el ángulo de desplazamiento en 101 ya que 5 pacientes no pudieron realizar el test debido a patología asociada y 3 realizaron el test pero con patología concomitante que podía modificar los resultados de la prueba. La media de desviación en grados fue de 24.11 (SD 28.04) con un rango entre 0° y 100°. De los 101 pacientes que realizaron el test solo 15 (14.85%) presentaban un resultado alterado (en los casos bilaterales el desplazamiento hacia cualquier oído fue considerado patológico). No obtuvimos relación entre un test de Unterberger positivo y la ausencia o alteración de los PVME (ausencia $p=0.63$; $PAA>33\%$ $p=0.36$).

3.3 Resultados de los PVME en función del vHIT: la ganancia media de los oídos sanos fue de 1.05 con un rango desde 0.62 a 1.81. Las ganancias en los oídos enfermos fue de 1.01 con un rango de 0.42 a 1.52, sin diferencias significativas ($p=0.68$) con respecto al oído sano. De los 94 pacientes con EM unilateral, 11 presentaron alteración en el vHIT:

1 paciente presentó únicamente una disminución de la ganancia sin sacadas asociadas.

1 paciente presentó sacadas cover como hallazgo alterado sin alteración de la ganancia

1 paciente presentó sacadas over como hallazgo sin alteración de la ganancia.

2 pacientes presentaron disminución de la ganancia y sacadas cover.

3 pacientes presentaron una disminución de la ganancia y sacadas over.

Y, 1 paciente disminución de la ganancia y sacadas tanto cover como over.

En 2 casos se observó una alteración de ambos oídos. El primero de ellos presentó una ganancia normal (0.8) con sacadas cover en el oído enfermo y una ganancia disminuida con sacadas cover en el oído sano. En el segundo de ellos, se registró una ganancia disminuida con sacadas cover en el oído enfermo y una ganancia disminuida con sacadas cover en el oído sano. En ambos casos, los PVME estaban alterados en ambos oídos.

Solo en 3 de los pacientes con EM bilateral (n=15) obtuvimos un vHIT alterado:

1 caso con ganancia normal y sacadas cover en un oído y en el otro oído la ganancia estaba disminuida con sacadas cover.

1 paciente presentó una ganancia normal con sacadas cover en un oído y en el otro oído una ganancia disminuida con sacadas cover.

1 paciente solo presentó alterado uno de los oídos con una ganancia normal pero se registraron sacadas cover. En este paciente los PVME estaban ausentes en el oído patológico del vHIT y presentes en el oído sin alteraciones del VOR.

No se observó una relación entre el PAA y la alteración del VOR ($p=0.37$), en cambio sí que obtuvimos una correlación estadísticamente significativa entre la ausencia del PVME y la alteración del vHIT ($p=0.013$) determinando que si está el vHIT alterado es más probable que los PVME estén ausentes.

3.4 Resultados de los PVME en función de la audiometría: los umbrales medios de las distintas frecuencias se representan en la figura 29 y en la tabla 6.

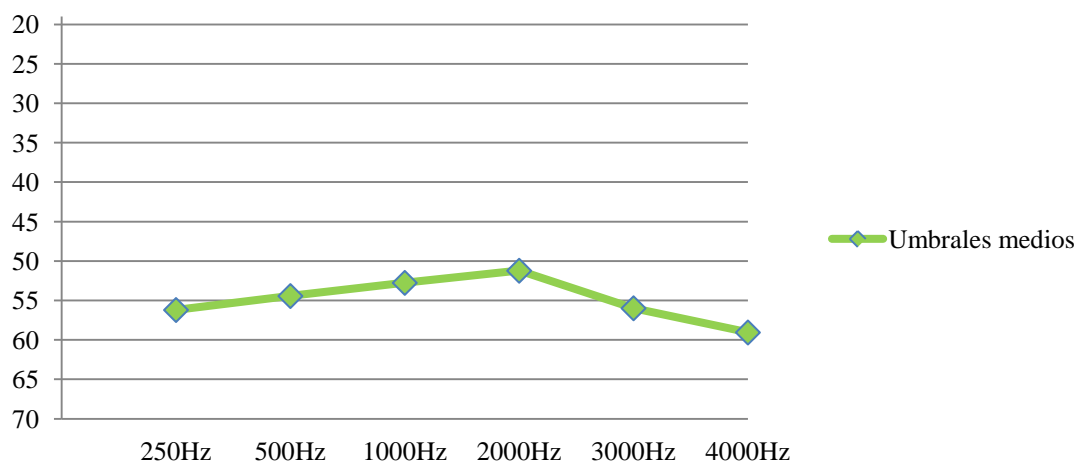


Figura 29: Representación audiométrica global de los oídos afectados de EM

	250Hz	500Hz	1000Hz	2000Hz	3000Hz	4000Hz
Promedio valores	56,2±23,4	54,4±24,1	52,8±25,9	51,2±25,1	56±24,2	59±25

Tabla 6: Resultados audiométricos globales (media y SD) distribuidos por frecuencias de los oídos afectados de EM

El promedio del PTA de los oídos afectados fue de 53.77 (SD 23.48) (rango 7.5-113).

La distribución de los distintos estadios de la enfermedad según la PTA se representa en la figura 30.

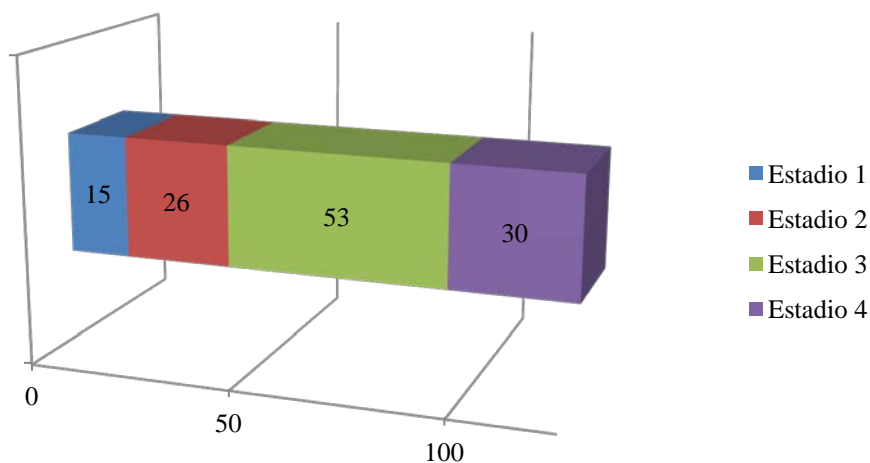


Figura 30: Representación de los diferentes estadios de la enfermedad en función del PTA

Al comparar los estadios de la enfermedad con la ausencia o presencia de PVME encontramos una correlación estadísticamente significativa ($p=0.026$). A mayor estadio mayor probabilidad de que los PVME estén ausentes. No ocurre lo mismo con la presencia de un PAA>33% ($p=0.44$).

Nos planteamos si el tipo de pérdida auditiva podía influir en los resultados del PVME. Por ello calculamos el promedio de la pérdida auditiva de tres grupos de frecuencias: 250-500Hz; 250-500-1000Hz y 2000-3000-4000Hz. Tabla 7 y 8

	250-500Hz	250-500-1000Hz	2000-3000-4000Hz
Promedio valores	40,16±26,89	39,69±26,96	44,32±26,45

Tabla 7: Resultados audiométricos promedio (media y SD) de los oídos afectados de EM distribuidos en grupos de frecuencias

	250-500Hz	250-500-1000Hz	2000-3000-4000Hz
PAA > 33%	p = 0,50	p = 0,98	p = 0,51
Ausencia PVME	p = 0,15	p = 0,07	p = 0,037*

Tabla 8: Correlación entre la hipoacusia, dependiendo de cada grupo de frecuencias, y la alteración de los PVME

3.5 Resultados de los PVME en función de la vertical visual subjetiva: Obtuvimos con una diferencia estadísticamente significativa entre los sujetos sanos y los enfermos (Tabla 9) pero no existía relación entre la alteración de la vertical visual subjetiva (función utricular) y la alteración de los PVME (función sacular) (PVME ausentes $p=0,94$; PAA>33% $p= 0,98$).

	Grupo control n=180	Grupo estudio n=109
Media	0,38	0.93
SD	1,23	1,84
Rango	(-3;3)	(-5;5)
<hr/> <hr/> p=0,026* <hr/> <hr/>		

Tabla 9: Resultados globales (media, SD y rango) de la vertical visual subjetiva en los sujetos control y enfermos expresada en grados de desviación.

DISCUSIÓN

1.- PVME

1.1 Presencia o ausencia de respuesta:

Es lógico que los sujetos sanos presenten un registro normal de los PVME debido a la ausencia de patología vestibular. Y esto es lo que ocurre en nuestro trabajo. Pero no todos los estudios publicados sobre población sana presentan idénticos resultados. En un estudio realizado por Su et al. (176), en sujetos sanos, observaron que, en los sujetos mayores de 60 años el porcentaje de PVME presentes era diferente con respecto a los otros grupos de edad. En los casos en que existía respuesta, el PAA no se veía afectado por la edad, sugiriendo que se produce una afectación similar en ambas vías del RVC. Con respecto a las latencias no encuentran prolongada la latencia de p13 en relación con la edad. Otros autores también presentan resultados similares a partir de los 70 años (177) justificándolo por el envejecimiento del órgano vestibular periférico o de los núcleos de troncoencéfalo.

Nuestro grupo realizó un estudio en sujetos sanos en 2005 con un grupo control de 40 pacientes diferentes a los utilizados en esta tesis. Se les distribuyó en 4 grupos de edad con 10 pacientes mayores de 60 años. Y al igual que en esta ocasión, en todos los participantes sanos se registró respuesta del PVME (158). Otros autores como Ochi (178) encuentran una correlación entre la amplitud de la respuesta y la edad, pero encuentran respuesta en los 120 oídos estudiados en 60 sujetos sanos. Idénticos resultados reporta Basta en 64 sujetos sanos con edades comprendidas entre 20 y 76 años. Por lo tanto, al igual que recomiendan los autores señalados anteriormente, consideramos imprescindible que cada laboratorio realice sus propios valores de normalidad.

Centrándonos en los pacientes con EM, en el 43% de los oídos afectados el PVME estaba alterado (bien por la ausencia de respuesta o bien por un PAA elevado). Diferentes autores

han determinado porcentajes similares o incluso superiores en sus estudios. Kim MB (153) al igual que Wang et al. (154) obtuvieron resultados similares a los nuestros con afectación en el 34% y el 38% de los casos respectivamente. Murofushi et al. (118) y Waele et al. (145) obtienen porcentajes de anormalidad en el 50% y 54% de casos respectivamente. Estas diferencias pueden atribuirse a que estos dos estudios se realizaron con estímulos tipo click, mientras que, tanto nuestro estudio como los dos de resultados similares, el estímulo utilizado fueron los *toneburst*. Está demostrado que, los *toneburst* a 500Hz, son más efectivos en la detección de la función residual en el nervio sacular (99; 152; 179).

De los 94 pacientes con EM unilateral en 14 no obtuvimos respuesta en ninguno de los dos oídos, lo cual significa que el oído contralateral, en principio libre de enfermedad, presenta una ausencia de PVME en el 15% de casos. Resultados similares han obtenido Murofushi 10% (180), de Waele 11% (145), Ribeiro 20% (181). Otros autores llegan a obtener un porcentaje de anormalidad en el oído sano aún mayor, hasta en el 30-35% de casos (182; 183). En nuestro centro constatamos, en estudios anteriores, una evolución de la enfermedad hacia la bilateralidad en el 14.3% de los pacientes que debutaron con EM unilateral (184). Estudios en huesos temporales determinan una afectación de ambos oídos en el 25-30% de los casos (37). Por tanto, la ausencia de respuesta bilateral podría corresponderse a pacientes con EM unilateral que tienen riesgo de evolución hacia la bilateralidad. En ese caso el PVME podría ser un predictor de bilateralidad, detalle muy importante a tener en cuenta cuando se plantean tratamientos quirúrgicos.

Una prolongación de este trabajo sería el estudio, en estos pacientes, de la respuesta frecuencial (*frequency tuning*) tal y como propone el grupo de Rauch (172) para observar el patrón “*Ménière-like*” en los oídos sanos. Actualmente está desarrollándose la posibilidad de detectar el HE mediante RMN (185). Nosotros realizamos este estudio en 3 de los pacientes

con EM unilateral con ausencia de PVME bilateral. En los 3 casos se apreció HE, de diversa consideración, en el oído sano (186). Publicaciones recientes demuestran, mediante radiología, la existencia de HE bilateral en el 16.7% de pacientes con EM unilateral (187), porcentaje similar al número de ausencia de respuesta bilateral en nuestros pacientes.

Hay pocas publicaciones sobre los PVME en la EM bilateral. De nuestros 15 pacientes con EM bilateral, en el 43% de los oídos estaba ausente el potencial y en 2 casos el PAA era superior al 33%. En estos 2 pacientes la diferencia de amplitud no la pudimos atribuir ni a una diferencia en el estadio de la enfermedad, ya que todos los oídos eran estadio 3, ni a la diferencia en años de evolución entre ambos oídos porque de los dos casos, en uno la afectación de los oídos fue sincrónica. Huang (155) en un estudio con 100 pacientes con EM bilateral obtiene unas respuestas alteradas en el 63% de los oídos sin encontrar relación con el estudio audiométrico. En nuestro caso, si consideramos tanto la ausencia de respuesta como la alteración del PAA obtenemos un 50% de resultados anormales. Otro estudio, en el que se incluyen 33 pacientes con diferentes vestibulopatías bilaterales incluida la EM, obtiene una ausencia de respuesta en el 42% de los casos, aunque es poco comparable debido a la diversidad de las patologías incluidas en el estudio (188).

1.2 Latencias

No hemos encontrado diferencias entre las latencias de p13 y n23 de los sujetos sanos de nuestro estudio y las latencias de los pacientes con EM. La mayoría de los autores tampoco describen alteraciones en las latencias (145; 152; 153). Sin embargo, en algunos estudios se describen casos aislados de latencias prolongadas (118; 180) a pesar de que, en general, la prolongación de las latencias, y en especial de p13, sugieren lesiones del tracto vestibuloespinal. En otros estudios, se incluyen dentro de los resultados de PVME alterados sin especificar el porcentaje de prolongación de las latencias (154).

1.3 Amplitud

Como ya hemos comentado en la introducción, los valores absolutos de las amplitudes pico-pico (p13-n23) son muy variables. Esto es debido a la variabilidad en la tensión muscular que se ejerce en el MECM en los diferentes sujetos a estudio. Por esto, se recomienda el uso del valor del PAA para determinar la normalidad.

Existen pocos estudios en los que se comparen los valores absolutos de amplitud de los pacientes con EM. En nuestro estudio, y en el de Waele et al (145), en los pacientes en los que hay respuesta en el PVME, la amplitud de los casos enfermos no se diferencia de la de los sujetos sanos. En algunos estudios se comparan los resultados del oído enfermo en los casos unilaterales con los del oído sano contralateral obteniendo una disminución de la amplitud en el oído enfermo (163) mientras que otros autores no encuentran dicha diferencia (181) al igual que en nuestro estudio ($p=0.35$).

Para poder comparar un oído con el contralateral la mejor fórmula es la del PAA (similar a la de Jongkees para la paresia canalicular). Cada laboratorio debe de obtener sus valores de normalidad. En nuestro caso consideramos patológica aquella asimetría superior al 33%. La mayoría de los autores obtienen porcentajes de asimetría similares: Murofushi et al. 34% (157), Young et al. 33% (152), Wang et al. 36% (154), Welgampola 30% (160).

Aplicamos el cálculo del PAA en los 70 pacientes con respuesta presente bilateral. En 10 pacientes se obtuvo un $PAA \geq$ al 33%. Dos pacientes presentaban una EM bilateral. Uno de ellos con inicio de la enfermedad sincrónico con un estadio de la enfermedad menor en el oído de mayor amplitud y en el otro paciente el oído de mayor amplitud fue el de menos años de evolución de la enfermedad presentando ambos oídos similar estadio. En 3 pacientes se observó una mayor amplitud de respuesta en el oído enfermo que en el sano. Todos ellos

tenían menos de dos años de evolución de la enfermedad. Cinco pacientes presentaban una amplitud mayor en el oído sano.

Dado que en los pacientes con EM bilateral ambos oídos están enfermos, éstos se deben considerar por separado. Por lo tanto, de los 94 pacientes con EM unilateral, únicamente 8 presentaron una alteración del PAA (8.5%). La mayoría de artículos publicados describen los resultados como PVME alterados (incluyendo ausencia y alteración del PAA). El grupo de Murofushi (157) encuentra el PAA alterado en el 13% de los pacientes, el grupo de trabajo de Young (152) en un 22% de los casos y Ribeiro (181) en un 5%.

La amplitud del potencial aumentada en el oído enfermo se justificaría porque el sáculo es una de las primeras estructuras en distenderse debido al HE. Esta dilatación provocaría un mayor contacto de la mácula sacular con la platina y una mayor transmisión del estímulo acústico por lo que la respuesta en ese oído sería mayor. Por lo tanto, la presencia del PVME aumentado en el oído afecto puede correlacionarse con la severidad del hidrops sacular (143). En nuestro grupo de pacientes con EM unilateral 9 tenían menos de 2 años de evolución de la enfermedad: 3 pacientes con la amplitud aumentada en el oído enfermo que podría justificarse por este motivo, 3 pacientes con respuestas normales y 3 pacientes con ausencia de respuesta en uno o ambos oídos. Solo la evolución de los pacientes nos podrá determinar si el inicio más o menos agresivo en estos casos determina una diferente evolución en la sintomatología.

2.- PVME / DATOS CLÍNICOS

No existen muchos estudios que relacionen los síntomas clínicos de la EM con los resultados de los PVME, pero nos parecía interesante intentar determinar si algunos de los aspectos de esta enfermedad podían relacionarse con los datos obtenidos en las pruebas objetivas.

2.1 Oído afecto:

Los diferentes estudios publicados (182) observan la mayor afectación del oído izquierdo en la EM que del derecho, al igual que nosotros, aunque sin diferencias significativas (189). Con respecto a la ausencia de respuesta no hemos obtenido una diferencia estadísticamente significativa entre la afectación de ambos oídos.

2.2 Edad:

Ya hemos comentado, al evaluar los resultados del grupo control, que existen controversias entre la existencia de alteraciones atribuibles a la edad de los pacientes según diferentes estudios. En nuestra población sana, a pesar de la edad, en todos pudimos registrar la presencia del potencial. En nuestros enfermos, clasificados en dos grupos, mayores y menores de 60 años, tampoco obtuvimos diferencias con lo que concluimos que la edad no es determinante en los resultados obtenidos.

2.3 Antecedentes clínicos:

De los 4 antecedentes que consultamos en la entrevista personal, la diabetes y la migraña son los que presentaron correlación con la ausencia de respuesta en los PVME.

En trabajos previos realizados por nosotros, y por otros grupos, se comprueba que la prevalencia de la migraña en los pacientes con EM está aumentada en comparación con la población normal (190; 191). Se han descrito resultados similares, en los PVME, en aquellos casos de migraña asociada o no a vértigo (192), aunque aprecian una disminución de la amplitud de los potenciales y no una ausencia de los mismos. En un estudio publicado por Young en 2004 se observó una ausencia o disminución de los PVME en pacientes con migraña basilar (142). Boldingh realizó un trabajo en pacientes con migraña y migraña vestibular observando una ausencia de respuesta uni o bilateral de los PVME en el 44% de

los pacientes con migraña vestibular y en el 25% de los pacientes con migraña en comparación con el 3% del grupo control (193). Por otro lado, también se ha sugerido que la EM podría compartir una misma fisiopatología con la migraña vestibular (194). En nuestro estudio, los pacientes no cumplen criterios de migraña vestibular (195). Aún así, la afectación de los PVME es más probable en aquellos casos en los que los pacientes asocian migrañas. Quizás la posible fisiopatología compartida entre ambas enfermedades sea la causa de esta relación.

Con respecto a la diabetes, múltiples estudios han correlacionado las alteraciones de la glucemia con patología vestibular (196; 197), y en concreto con la EM (198). Nuestros pacientes diabéticos tenían una mayor ausencia de PVME. Estudios en animales han determinado la afectación del neuroepitelio sacular debido a la diabetes (199). Siendo la EM de etiología multifactorial una de las posibles causas que determinen la alteración de la homeostasis de los líquidos laberínticos, provocando alteraciones en el neuroepitelio del oído interno, podría ser la diabetes mellitus.

2.4 Años de evolución:

Cabría esperar que, si la afectación sacular a nivel histológico se modifica en función del tiempo transcurrido (desde la dilatación del sáculo a la degeneración neuroepitelial), sucediera lo mismo con los PVME. Pero no hemos encontrado ninguna relación en función de los años de evolución de la enfermedad, ni desde el inicio del primer síntoma ni de ninguno de los restantes síntomas por separado. Pocos artículos han estudiado esta relación. Taylor (160), obtuvo una débil correlación entre la duración de la enfermedad y las alteraciones de los PVME. Sugieren que ésta débil correlación se debe a la evolución tan variable de los síntomas de la enfermedad entre individuos.

2.5 Fecha última crisis, su duración e índice vertiginoso:

Uno de los factores que podían alterar la respuesta de los PVME era el tiempo transcurrido desde la última crisis. Kuo et al. (162) demostraron la afectación sacular durante las crisis de vértigo al comprobar la alteración de los PVME durante las crisis y la posterior recuperación de los mismos, en la mitad de los pacientes, a las 48 horas de la crisis. En nuestro trabajo, no hemos encontrado una correlación entre estos factores. 1 paciente acudió a nuestra consulta con una crisis de vértigo y al realizar los PVME obtuvimos una ausencia de respuesta del oído afecto. Pero el paciente ya se había incluido en el estudio anteriormente y, al revisar los datos, ese potencial ya estaba ausente en la prueba anterior por lo que no pudimos llegar a ninguna conclusión. Es probable que, en aquellos pacientes en los que los potenciales están presentes, tras las crisis de vértigo los PVME se alteren como consecuencia de la implicación del sáculo en la patogenia de las crisis, pero en nuestro trabajo el rango de tiempo desde la última crisis fue muy amplio (Rango 0,03-216 meses) y por ello es difícil encontrar relación.

Tampoco encontramos relación entre la duración de la última crisis y la intensidad de los vértigos durante los últimos 2 y 6 meses. En los casos con ausencia de respuesta debemos pensar que el sáculo ya está muy afectado y no puede provocar crisis; serían las variaciones en la función de los CSC los causantes de las mismas y, por tanto, no tendría por qué haber relación entre el número de crisis o la intensidad de las mismas con los PVME.

2.6 Intensidad del acúfeno:

La intensidad del acúfeno, presenta correlación significativa con la alteración de los PVME en nuestro estudio.

Como ya hemos describimos anteriormente, a mayor pérdida auditiva también hay mayor probabilidad de afectación del PVME, presentándose pues una correlación entre los síntomas

que dependerían del hidrops coclear (hipoacusia y acúfenos) y los resultados expresivos de hidrops sacular (PVME). Cóclea y sáculo son estructuras anatómicamente muy próximas, y en el primer tramo del proceso hidrópico, por lo que la coincidencia temporal de su expresión patológica, valorada por la audición y el PVME, sería posible.

2.7 Sensación de plenitud ótica en las crisis:

Al igual que otras publicaciones (155; 200), no todos nuestros pacientes (57%) presentaron, como síntoma asociado, la sensación de plenitud ótica durante las crisis. Únicamente el 15% notaban dicha presión el día en el que realizamos la prueba. El HE puede provocar la sensación de plenitud ótica a través de las fibras sensitivas trigeminales (201). Es por ello que nos pareció interesante valorar si este síntoma se relacionaba con la respuesta a los PVME. Pero no encontramos dicha relación. Aquellos en los que la sensación aparecía durante las crisis, y no en el día de la prueba, podríamos no encontrar la relación debido a la disminución del HE en el sáculo tras la crisis. De los 17 pacientes que el día que realizamos los PVME casi la mitad de ellos presentaban los PVME alterados (6 ausentes en el oído afecto y 2 con el PAA >33%), pero es posible que, debido al bajo número de casos, la relación no sea estadísticamente significativa.

Los resultados hacen pensar que debe existir un factor, que desconocemos, que facilite o determine que se alteren los PVME en unos pacientes y no en otros, como puede ser la coexistencia de migraña, diabetes, etc. Esto es propio del comportamiento clínico de la EM. Por ejemplo, la variabilidad tan grande de la frecuencia de crisis vertiginosas entre unos individuos y otros, o las diferencias en el nivel de hipoacusia, sin que lo podamos relacionar con nada. Pero esto sucede no solo entre diferentes individuos sino también intra-individuo, es decir, un mismo paciente puede atravesar épocas con muchas crisis de vértigo y otras

asintomático, sin que, aparentemente hubiera introducido cambios en su vida a los que atribuir las oscilaciones.

3.- PVME / PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.1 Estudio del equilibrio:

El equilibrio lo hemos valorado de 3 formas diferentes en este estudio: valoración subjetiva (con la escala analógica-visual), deambulación y riesgo de caídas (test de up and go) y grado de desplazamiento en la marcha (test Unterberger). No hemos obtenido relación en ninguno de estos parámetros con las alteraciones de los PVME. Distintos autores han estudiado la relación de la posturografía dinámica computerizada y los PVME. De Waele obtuvo una diferencia significativa en la condición 5 de la posturografía entre los pacientes con presencia o ausencia de PVME, pero, aún así, la mayoría de sus pacientes con PVME ausentes presentaron un resultado en la posturografía normal (145). Lin et al. (202) en un estudio en 50 pacientes con EM unilateral no obtuvo correlación entre el cociente del Romberg (condición 2+4/ condición 1+3) y la ausencia de PVME. Por lo tanto, los test del equilibrio, tanto subjetivos como objetivos, no se ven influenciados por la afectación sacular. Posiblemente se deba a que las aferencias del oído contralateral, el sistema propioceptivo y el sistema visual compensan la pérdida de la función sacular. Además, la alteración sacular no es súbita, si no que se produce de forma progresiva, lo que favorece la compensación central.

3.2 vHIT:

Son muchas las publicaciones que utilizan el test calórico y el PVME en la EM para diferenciar el estudio del CSC horizontal y el sáculo. Algunas valoran por separado los resultados en estos test con el estadio de la EM sin observar una relación entre el test calórico

y el estadio de la enfermedad (152; 154). Otras sí que relacionan los resultados de ambas pruebas sin obtener una correlación entre las mismas (145; 180) o débil entre la preponderancia y el PAA (203). Egami et al. (157) determinó la sensibilidad y especificidad de los PCME en 50% y 48.9% y de la prueba calórica en 37.7% y 51.2% respectivamente, sin embargo si se combinaban ambas pruebas la sensibilidad aumentaba hasta el 65.8% en el diagnóstico de la EM.

Pero no hemos encontrado ninguna referencia a la nueva técnica de exploración del VOR y por tanto también de los CSC. En nuestros pacientes estudiamos el CSC horizontal obteniendo una correlación clara entre la alteración del vHIT y la ausencia de los PVME: si está el vHIT alterado es más probable que los PVME estén ausentes. Esto se explicaría por la progresión del HE en la EM. Si la afectación de los CSC es posterior a la del sáculo, cuando el CSC está alterado (vHIT anormal), lo lógico es que el sáculo también lo esté (PVME anormal).

3.3 Audiometría:

Al igual que nosotros, la mayoría de los autores observan un empeoramiento de los resultados de los PVME de forma significativa en función del estadio de la enfermedad (152; 155). En los trabajos que no encontraron significación sí que observaron una tendencia (153; 154). La correlación entre ambas entidades está clara si asumimos que el sáculo es la segunda localización más frecuente del HE después de la cóclea.

A diferencia de lo que propuso de Waele (145), en nuestro estudio no obtuvimos una correlación entre la hipoacusia en frecuencias graves y la ausencia de PVME, sino al contrario, se correlaciona con las frecuencias más agudas. En su estudio el grupo de frecuencias agudas agrupaba 4000-8000Hz y en el nuestro 2000-4000Hz, lo que puede hacer que la comparación no sea válida. Además, la pérdida de audición en los estadios iniciales

suele ser en las frecuencias graves y posteriormente evoluciona con la afectación de las frecuencias medias. Es por ello que, en las fases iniciales de la enfermedad quizás deberíamos encontrar, en todo caso, relación de la hipoacusia en frecuencias graves con el PAA y no con la ausencia de potencial, siendo éste más probable cuando ya se ha afectado en mayor grado el sáculo y por tanto también las frecuencias medias.

3.4 Vertical visual subjetiva:

La desviación de la vertical no se ha relacionado con la alteración del PVME, resultado similar al de otros autores (204) . Si que observamos que la media de las desviaciones es mayor en el grupo enfermo que en el grupo control. Estudios anteriores han demostrado la implicación del utrículo en las crisis de vértigo y su posterior recuperación tras la misma (205) al igual que a nivel sacular. Solo 9 pacientes, de los 109 estudiados, presentaron una VSS $>$ a 3° , por lo que podemos suponer que la afectación definitiva utricular de la enfermedad es menos frecuente que en el resto de las estructuras del oído interno, aunque actualmente deberíamos constatarlo con los PVME oculares.

CONCLUSIONES

1. La técnica del PVME ha sido útil para valorar la afectación sacular, pues su registro ha sido normal en el grupo control y, en mayor o menor grado, alterado en el grupo de pacientes con EM
2. El sáculo está afectado, en la EM, en el 43% de los casos (bien por la ausencia de respuesta o bien por un PAA elevado).
3. En la EM bilateral, en el 50% de los oídos, el PVME está alterado.
4. En los casos de EM unilateral, en el 15% de los oídos clínicamente sanos, el PVME está ausente, lo cual podría indicar que en un futuro estos oídos pueden afectarse. Precisamente el 15% es el porcentaje de riesgo de bilateralidad a largo plazo que observamos en nuestros pacientes
5. Las latencias y las amplitudes absolutas de los PVME en los pacientes son similares a las del grupo control.
6. No observamos una relación entre la edad y la alteración de los PVME ni en el grupo control ni en el grupo de pacientes.
7. Los años de evolución de la enfermedad, el índice vertiginoso, el tiempo desde la última crisis y la duración de ésta, no influyen en la respuesta sacular.
8. La migraña y la diabetes se correlacionan con la alteración de los PVME en pacientes con EM.
9. Los PVME anormales se relacionan con los síntomas cocleares (intensidad subjetiva del acúfeno y el estadio de la enfermedad en función del PTA).
10. La afectación sacular no afecta de forma directa a la alteración del equilibrio.
11. Si existe una afectación del VOR es más probable la ausencia de respuesta en los PVME.
12. La función utricular (medida mediante la VVS) no se correlaciona con la afectación sacular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Surgery N, Monsell M, Balkany TA, Gates GA, Goldenberg RA, William L, et al. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Menière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:181–5.
2. Perez Fernandez N, Perez-Garrigues H, Antoli Candela F. Enfermedad de menière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:621–6.
3. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1972;76(6):1462–4.
4. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *AAO-HNS Bull.* 1985;5:6–7.
5. Lopez-Escamez J, Carey J, Chung W, Goebel J, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7.
6. Legent F. Prosper Meniere a Precursor Aurist. In: Sterkers, O.; Ferrary, E.; Dauman, R.; Sauvage, J.P.; Tran Ba Huy P, editor. *Meniere's Disease 1999 Update.* The Hague: Kugler Publications; 2000. p. 15–20.
7. Perez Garrigues H. Controversias en patología del oído interno. 2004. 1-28 p.
8. Atkinson M. Ménière's original papers reprinted with an English translation together with commentaries and biographical sketch. *Acta Otolaringol Suppl.* 1961;162:1–78.
9. Ruben R, Harris J. Meniere's role in the recognition of the ear as a source of vertigo. In: JP H, editor. *Meniere's Disease.* The Netherlands: Kugler Publications; 1999. p. 3–13.
10. Michel O. Prosper Meniere from the foreign point of view. In: Sterkers, O; Ferrary, E; Dauman, R; Sauvage, J.P; Tran Ba Huy P, editor. *Meniere's Disease 1999 Update.* The Hague: Kugler Publications; 2000. p. 21–8.
11. Lake R. Removal of the semicircular Canals in a case of unilateral aural vertigo. *Lancet.* 1904;1567–8.
12. Milligan W. Ménière's disease: a clinical and experimental inquiry. *J Laryngol Otol.* 1904;19:440.
13. Dandy WE. Ménière's disease: its diagnosis and a method of treatment. *Arch Surg.* 1928;16:1127–52.
14. Pasarella MM, Sajjadi H. The Natural History of the Meniere's Disease. In: Harris H., editor. *Meniere's Disease.* The Netherlands: Kugler Publications; 1999. p. 3–13.

15. Portmann M. The history and development of operations on the endolymphatic sac. In: Sterkers, O.; Ferrary, E.; Dauman, R.; Sauvage, J.P.; Tran Ba Huy P, editor. Meniere's Disease 1999 Update. The Hague: Kugler Publications; 2000. p. 3–8.
16. Hallpike C, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laryngol Otol.* 1938;53:625–55.
17. Couloigner V, Teixeira M, Sterkers O, Rask-Andersen H, Ferrary E. Le sac endolymphatique: ses fonctions au sein de l'oreille interne. *Med Sci.* 2004;20:304–10.
18. Yamakawa K. Uber die Pathologische Veränderung bei einem Ménière-Kranken. *Z Oto-Rhino-Laryngol Org der Japan ORL Gesellschaft.* 1938;44:182–93.
19. Campos A, Cañizares FJ, Crespo PV, Revelles F. Vestibular lesions and tumors of the vestibular area: electron microscopy approach. In: Russo, J; Sommers S, editor. Tumor diagnosis by electron microscopy. New York: Field & Wood; 1990. p. 251–80.
20. Hallpike C, Wright A. On the histological changes in the temporal bone of a case of Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 1940;(55):59–66.
21. Lindsay J. Laberynthine dropsy and Ménière's disease. *Arch Otolaryngol.* 1942;37:853–67.
22. Altmann F, Fowler EJ. Histological findings in Ménière's symptom complex. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1943;52:52–80.
23. Schuknecht H, Benitez J, Beekhuis J. Further observations on the pathology of Meniere's disease. *Trans Am Otol Soc.* 1962;71:1039–53.
24. Rauch S, Merchant S, Thedinger B. Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(11):873–83.
25. Antolí-Candela F. The histopathology of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1976;340:1–42.
26. Paparella M. Pathology of Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1984;112:31–5.
27. Schuknecht HF, Igarashi M. Pathophysiology of Ménière's disease. In: CR P, editor. Controversial Aspects of Ménière's disease. New York: Thieme Inc; 1986. p. 46–54.
28. Merchant S, Adams J, Nadol J. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):74–81.
29. Schuknecht H. Pathology of the ear. 2nd editio. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. 672 p.
30. Sperling N, Paparella M. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *Laryngoscope.* 1993;103(277-285):277–85.

31. Berggren S. Histological investigation of three cases with Meniere's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 1949;37:30–5.
32. Nadol J. Positive Hennebert's sign in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol.* 1977;103(9):524–30.
33. Merchant S, Adams J. Histopatología de la enfermedad de Ménière. In: Pérez Garriguez, H; López Escámez JA, Morales Angulo, C; Pérez Fernández N, editors. *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* Ediciones Médicas, S.L.; 2009. p. 59–64.
34. Schuknecht HF, Rütther A. Blockage of longitudinal flow in endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1991;248:209–17.
35. Schuknecht H. Histopathology of Meniere's disease. In: Harris J., editor. *Meniere's disease.* The Hague: Kugler Publications; 1999. p. 41–52.
36. Rizvi SS. Investigations into the cause of canal paresis in Meniere's disease. *Laryngoscope.* 1986;96:1258–71.
37. Tsuji K, Velázquez L, Rauch SD, Glynn B, Wall C, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. *Meniere's disease.* *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109(181):26–31.
38. Kanya S, Cureoglu S, Fukushima H, Kusunoki T, Schachem PA, Nishizaki K. Histopathologic changes of contralateral human temporal bone in unilateral Meniere's disease. *Otol Neurotol.* 2007;28(8):1063–8.
39. Spöndlin H, Balle V, Bock G, Bredberg G, Danckwardt-Lillieström N, Felix H, Gleeson M, Johnsson LG, Luciano L, Rask-Andersen H. Multicentre evaluation of the temporal bones obtained from a patient with suspected Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 1992;499:1–21.
40. Nadol J, Thornton A. Ultrastructural findings in a case of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1987;96:449–54.
41. Ritcher E. Quantitative study of Scarpa's ganglion and vestibular sense organs in endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1981;90:121–5.
42. Ikeda M, Sando I. Vascularity of endolymphatic sac in Meniere's disease. A histopathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1985;6–10.
43. Hebbard G, Rask-Andersen H, Linthicum FJ. Three-dimensional analysis of 61 human endolymphatic ducts and sacs in ears with and without Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1991;100:219–25.
44. Qvortrop K, Rostgaard J, Holstein-Ratholou N. The inner ear produces a natriuretic hormone.

45. Schuknecht H, Ritcher E. Apical lesions of the cochlea in idiopathic endolymphatic hydrops and other disorders: Patophysiological implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;42:46–76.
46. Takumida M, Akagi N, Anniko M. A new animal model for Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2008;263–71.
47. Tonndorf J. Endolymphatic Hydrops: Mecanical causes of hearing loss. *Arch Oto Rhino Laryng.* 1976;212:293–9.
48. Braun E. Impediment of basilar membrane motion reduces overload protection but not threshold sensitivity: evidence from clinical and experimental hydrops. *Hear Res.* 1996;97:1–10.
49. Tonndorf J. Vestibular signs and symptoms in Ménière's disorder: mechanical considerations. *Acta Otolaryngol.* 1983;95:421–30.
50. Gibson W, Arenberg I. Pathophysiologic theories in the etiology of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am.* 1997;30:961–7.
51. Kiang N. An auditory physiologist's view of Ménière's syndrome. In: Nadol JBJ, editor. *Second International Symposium on Ménière's disease.* Amsterdam: Kugler and Ghedini; 1989. p. 13–24.
52. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian C. The basic science of Meniere's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;13(5):301–7.
53. Salt A, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res.* 2001;154:88–97.
54. Rodríguez Padrón D, Carrera Iset M, Pérez Leyva E, López Pereira L, Hernández García A, Silva Velazco E. Influencia de las acuaporinas en la génesis de múltiples enfermedades. *CCM.* 2014;18(2):259–73.
55. Beitz E, Zenner H, Schultz J. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23:315–29.
56. Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res.* 2003;182:9–18.
57. Salt A, Rask-Andersen H. Responses of the endolymphatic sac to perilymphatic injections and withdrawals: evidence for the presence of a one-way valve. *Hear Res.* 2004;191:90–100.
58. Salt AN. Acute endolymphatic hydrops generated by exposure of the ear to nontraumatic low-frequency tones. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2004;5(2):203–14.
59. Merchant S, Adams J, Nadol J. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):74–81.

60. Wangemann P. K⁺ cycling and the endocochlear potential. *Hear Res.* 2002;165:1–9.
61. Shinomori Y, Kimura R, Adams J. Changes in immunostaining for Na⁺, K⁺, 2Cl⁻-cotransporter 1, taurine and c-Jun N-terminal kinase in experimentally induced endolymphatic hydrops. *ARO Abstr.* 2001;24:134.
62. Morrison A, Johnson K. Genetics (molecular biology) and Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35:497—516.
63. Arweiler D, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Meniere disease as an autosome dominant hereditary disease. *Laryngorhinootologie.* 1995;74:512–5.
64. Birgerson L, Gustavson K, Stahle J. Familial Menière's disease: a genetic investigation. *Am J Otol.* 1987;8:323–6.
65. Robertson N, Resendes B, Lin J, Lee C, Aster J, Adams J, 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.
66. Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, et al. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Meniere's disease. *Eur J Hum Genet.* 2003;11:744–8.
67. Sanchez E, López-Escámez J, López-Nevot M, López-Nevot A, Cortes R, Martin J. Absence of COCH mutations in patients with Meniere disease. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:75–8.
68. Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, Price S, Lysakowski A, Lopez-Escamez J. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24(4):1119–26.
69. Gazquez I. Tesis doctoral Bases inmunogenéticas de la enfermedad de meniere: búsqueda de marcadores genéticos. Universidad de Granada; 2012.
70. Nacci A, Dallan I, Monzani F, Dardano A, Migliorini P. Elevated antithyroid peroxidase and antinuclear autoantibody titers in Meniere's disease patients: more than a chance association? *Audiol Neurotol.* 2010;15:1–6.
71. Yoo T, Yazawa Y, Tomoda K, Floyd R. Type II collagen induced autoimmune endolymphatic hydrops in guinea pig. *Science (80-).* 1983;222:65–7.
72. Watanabe K, Inai S, Hess A, Michel O, Yagi T. Acoustic stimulation promotes the expression of inducible nitric oxide synthase in the vestibule of guinea pigs. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2004;553:54—57.
73. Michel O, Hess A, Su J, Bloch W, Stennert E, Addicks K. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the hydropic cochlea of guinea pigs. *Hear Res.* 2000;143:23–8.

74. Urushitani M, Nakamizo T, Inoue R, Sawada H, Kihara T, Honda K, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca(2+) overload in acute excitotoxic motor neuron death: a mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca(2+) influx. *J Neurosci Res*. 2001;63:377–87.
75. Furness D, Lawton D. Comparative distribution of glutamate transporters and receptors in relation to afferent innervation density in the mammalian cochlea. *J Neurosci*. 2003;23:11296–304.
76. Pujol R, Puel J. Excitotoxicity, synaptic repair, and functional recovery in the mammalian cochlea: a review of recent findings. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;884:249–54.
77. Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T. Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: immunohistochemical analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258:296–9.
78. Bixestine P, Maniglia M, VasANJI A, Alagramam K, Megerian C. Spiral Ganglion degenerations patterns in Endolymphatic Hydrops. *Laryngoscope*. 2008;118:1–7.
79. Megerian C. Diameter of the cochlear nerve in endolymphatic hydrops: implications for the etiology of hearing loss in Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2005;115:1525–35.
80. Halmagyi G, Curthoys I. Pruebas de función otolítica. *Rev Med Univ Navarra*. 2003;47(4):29–37.
81. Colebatch J, Halmagyi G, Skuse N. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):190–7.
82. Rosengren S, Welgampola M, Colebatch J. Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):636–51.
83. Mudduwa R, Kara N, Whelan D, Banerjee A. Vestibular evoked myogenic potentials: review. *J Laryngol Otol*. 2010;124(10):1043–50.
84. Wilson V, Schor R. The neural substrate of the vestibulocollic reflex: What needs to be learned. *Exp Brain Res*. 1999;129(4):483–93.
85. Townsend G, Cody D. Averaged inion response evoked by acoustic stimulation: Its relation to the saccule. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80(1):121–31.
86. Colebatch J, Halmagyi G. VEMP in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 1992;42:1635–6.
87. Sheykholeslami K, Kaga K. The otolithic organ as a receptor of vestibular hearing revealed by vestibular-evoked myogenic potentials in patients with inner ear anomalies. *Hear Res*. 2002;165(1-2):62–7.

88. Lysakowski A. Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings C, editor. *Ear and Cranial Base*. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book; 2005. p. 3089–111.
89. Imagawa M, Graf W, Sato H, Suwa H, Isu N, Izumi R, et al. Morphology of single afferents of the saccular macula in cats. *Neurosci Lett*. 1998;240(3):127–30.
90. Sato H, Imagawa M, Isu N, Uchino Y. Properties of saccular nerve-activated vestibulospinal neurons in cats. *Exp Brain Res*. 1997;116(3):381–8.
91. Geisler C, Frishkopf L, Rosenblith W. Extracranial responses to acoustic clicks in man. *Science* (80-). 1958;128:1210–1.
92. Bickford R, Jacobson J, Cody D. Nature of averaged evoked potentials to sound and other stimuli in man. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;112:204–23.
93. Cody D, Bickford R. Average evoked myogenic responses in normal man. *Laryngoscope*. 1969;73(9):400–16.
94. McGee T, Olszewski J. Streptomycin sulfate and dihydrostreptomycin toxicity: Behavioral and histopathologic studies. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg*. 1962;75(4):295–311.
95. Lindsay J, Kohut R, Sciarra P. Meniere’s disease: Pathology and manifestations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(1):5–22.
96. Douek E. Auditory myogenic responses. In: Beagley H, editor. *Audiology and audiological medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1982. p. 769–80.
97. Robertson D, Ireland D. Vestibular evoked myogenic potentials. *J Otolaryngol*. 1995;24(1):3–8.
98. Papathanasiou E, Murofushi T, Akin F, Colebatch J. International guidelines for the clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: an expert consensus report. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(4):658–66.
99. Murofushi T, Matsuzaki M, Wu C. Short Tone Burst–Evoked Myogenic Potentials on the Sternocleidomastoid Muscle. 1999;125:660–4.
100. Cheng P, Huang T, Young Y. The influence of clicks versus short tone bursts on the vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear*. 2003;24(3):195–7.
101. Welgampola M, Colebatch J. Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol*. 2001;22(6):796–802.
102. Akin F, Murnane O, Panus P, Caruthers S, Wilkinson A, Proffitt T. The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *J Rehabil Res Dev*. 2004;41:473–80.

103. Welgampola M, Myrie O, Minor L, Carey J. Vestibular-evoked myogenic potential thresholds normalize on plugging superior canal dehiscence. *Neurology*. 2008;70(6):464–72.
104. Halmagyi G, Yavor R, Colebatch J. Tapping the head activates the vestibular system: a new use for the clinical reflex hammer. *Neurology*. 1995;45(October):1927–9.
105. Sheykhleslami K, Murofushi T, Kermany M, Kaga K. Bone-conducted evoked myogenic potentials from the sternocleidomastoid muscle. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(6):731–4.
106. Curthoys I, Kim J, McPhedran S, Camp A. Bone conducted vibration selectively activates irregular primary otolithic vestibular neurons in the guinea pig. *Exp Brain Res*. 2006;175:256–67.
107. Welgampola M, Rosengren S, Halmagyi G, Colebatch J. Vestibular activation by bone conducted sound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(6):771–8.
108. Watson S, Colebatch J. Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol*. 1998;513 (Pt 2):587–97.
109. Murofushi T, Monobe H, Ochiai A, Ozeki H. The site of lesion in “vestibular neuritis”: study by galvanic VEMP. *Neurology*. 2003;61(3):417–8.
110. Murofushi T, Takegoshi H, Ohki M, Ozeki H. Galvanic-evoked myogenic responses in patients with an absence of click-evoked vestibulo-collic reflexes. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(2):305–9.
111. Sheykhleslami K, Murofushi T, Kaga K. The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris Nasus Larynx*. 2001;28:41–3.
112. McCaslin D, Jacobson G, Hatton K, Fowler A, DeLong A. The effects of amplitude normalization and EMG targets on cVEMP interaural amplitude asymmetry. *Ear Hear*. 2013;34(4):482–90.
113. Singh N, Anoop B. Test retest reliability of vestibular evoked myogenic potentials parameters. *Student Res AIISH Mysore*. IX:51–60.
114. Vanspauwen R, Wuyts F, Van de Heyning P. Improving vestibular evoked myogenic potential reliability by using a blood pressure manometer. *Laryngoscope*. 2006;116(1):131–5.
115. Wang S, Yeh T, Chang C, Young Y. Consistent latencies of vestibular evoked myogenic potentials. *Ear Hear*. 2008;29(6):923–9.
116. Basta D, Todt I, Ernst A. Characterization of age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res*. 2007;17:93–8.
117. Ochi K, Ohashi T, Nishino H. Variance of vestibular-evoked myogenic potentials. *Laryngoscope*. 2001;111(3):522–7.

118. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng P. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(9):1069–72.
119. Aw S, Fetter M, Cremer P, Karlberg M, Halmagyi G. Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurology.* 2001;57(5):768–74.
120. Murofushi T, Halmagyi G, Yavor R, Colebatch J. Absent vestibular evoked myogenic potentials in vestibular neurolabyrinthitis. An indicator of inferior vestibular nerve involvement? *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg.* 1996;122(8):845–8.
121. Lu Y, Young Y. Vertigo from herpes zoster oticus: superior or inferior vestibular nerve origin? *Laryngoscope.* 2003;113(2):307–11.
122. Yang W, Kim S, Lee J, Lee W. Clinical significance of vestibular evoked myogenic potentials in benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol.* 2008;29(8):1162–6.
123. Seo T, Hashimoto M, Saka N, Sakagami M. Hearing and vestibular functions after plugging surgery for the posterior semicircular canal. *Acta Otolaryngol.* 2009;30:1–5.
124. Murofushi T, Matsuzaki M, Mizuno M. Vestibular evoked myogenic potentials in patients with acoustic neuromas. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg.* 1998;124(5):509–12.
125. Day A, Wang C, Chen C, Young Y. Correlating the cochleovestibular deficits with tumor size of acoustic neuroma. *Acta Otolaryngol.* 1998;128(7):756–60.
126. Suzuki M, Yamada C, Inoue R, Kashio A, Saito Y, Nakanishi W. Analysis of vestibular testing in patients with vestibular schwannoma based on the nerve of origin, the localization, and the size of the tumor. *Otol Neurotol.* 2008;29(7):1029–33.
127. Wang C, Hsu W, Young Y. Vestibular evoked myogenic potentials in neurofibromatosis 2. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114(1):69–73.
128. Magnusson M, Kahlon B, Karlberg M, Lindberg S, Siesjö P. Preoperative vestibular ablation with gentamicin and vestibular “prehab” enhance postoperative recovery after surgery for pontine angle tumours –first report. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(12):1236–40.
129. Halmagyi G, Colebatch J, Curthoys I. New tests of vestibular function. *Baillieres ClinNeurol.* 1994;3(3):485–500.
130. Stapleton E, Mills R, Tham J. Sacculo-collic response in otosclerosis and following successful stapes surgery. *J Laryngol Otol.* 2008;122(4):347–50.
131. Seo T, Miyamoto A, Saka N, Shimano K, Nishida T, Hashimoto M, et al. Vestibular evoked myogenic potential induced by bone-conducted stimuli in patients with conductive hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(6):639–43.

132. Krause E, Wechtenbruch J, Rader T, Gürkov R. Influence of cochlear implantation on sacculus function. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2009;140:108–13.
133. Watson S, Halmagyi G, Colebatch J. Vestibular hypersensitivity to sound (Tullio phenomenon): structural and functional assessment. *Neurology.* 2000;54(3):722–8.
134. Brantberg K, Verrecchia L. Testing vestibular-evoked myogenic potentials with 90dB clicks is effective in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome. *Audiol Neurootol.* 2009;14(1):54–8.
135. Sheykhleslami K, Schmerber S, Habiby Kermany M, Kaga K. Vestibular-evoked myogenic potentials in three patients with large vestibular aqueduct. *Hear Res.* 2004;190(1-2):161–8.
136. De Waele C, Meguenni R, Freyss G, Zamith F, Bellalimat N, Vidal P, et al. Intratympanic gentamicin injections for Meniere disease: vestibular hair cell impairment and regeneration. *Neurology.* 2002;59(9):1442–4.
137. Helling K, Schönfeld U, Clarke A. Treatment of Meniere's disease by low-dosage intratympanic gentamicin application: effect on otolith function. *Laryngoscope.* 2007;117(12):2244–50.
138. Brantberg K, Löfqvist L. Preserved vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in some patients with walking-induced oscilopsia due to bilateral vestibulopathy. *J Vestib Res.* 2007;17(1):33–8.
139. Shimizu K, Murofushi T, Sakurai M, Halmagyi G. Vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:276–7.
140. Bandini F, Beronio A, Ghiglione E, Solaro C, Parodi R, Mazzella L. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis: a comparative study with MRI and visually evoked potentials. *J Neurol.* 2004;251:617–21.
141. Deftereos S, Panagopoulos G, Eleftheriadou A, Korres S, Georgonikou D, Kandiloros D, et al. Using vestibular evoked myogenic potentials to localise brainstem lesions. A preliminary report. *B-ENT.* 2008;4(4):215–9.
142. Liao L, Young Y. Vestibular evoked myogenic potentials in basilar artery migraine. *Laryngoscope.* 2004;114(7):1305–9.
143. Young Y, Wu C, Wu C. Augmentation of vestibular evoked myogenic potentials: an indication for distended saccular hydrops. *Laryngoscope.* 2002;112(3):509–12.
144. Wu C, Young Y. Vestibular evoked myogenic potentials in acute low-tone sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2004;114(12):2172–5.
145. De Waele C, Huy PT, Diard JP, Freyss G, Vidal PP. Saccular dysfunction in Meniere's disease. *The American journal of otology.* 1999. p. 223–32.

146. Chen C, Young Y. Differentiating the cause of acute sensorineural hearing loss between Ménière's disease and sudden deafness. *Acta Otolaryngol.* 2006;126(1):25–31.
147. Wu C, Young Y. Vestibular evoked myogenic potentials are intact after sudden deafness. *Ear Hear.* 2002;23(3):235–8.
148. Kuo Y, Young Y. Hearing outcome of recurrent sudden deafness: ipsilateral versus contralateral types. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:247–54.
149. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 1995;113(76):181–5.
150. Magliulo G, Cuiuli G, Gagliardi M, Ciniglio-Appiani G, D'Amico R. Vestibular evoked myogenic potentials and glycerol testing. *Laryngoscope.* 2004;114(2):338–43.
151. Seo T, Saka N, Sakagami M. Furosemide-loading vestibular evoked myogenic potential testing can suggest developing bilateral involvement of unilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2012;132:632–6.
152. Young Y, Huang T, Cheng P. Assessing the stage of Meniere's disease using vestibular evoked myogenic potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(8):815–8.
153. Kim M, Choi J, Park G, Cho Y, Hong S, Chung W. Clinical value of vestibular evoked myogenic potential in assessing the stage and predicting the hearing results in meniere's disease. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013;6(2):57–62.
154. Wang H, Tsai S, Chien C, Ho K. Analysis of auditory and vestibular function in patients with unilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol.* 2012;(May):1–6.
155. Huang C, Young Y. Bilateral Meniere's disease assessed by an inner ear test battery. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(3):233–8.
156. Young Y. Potential application of ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials in meniere's disease: A review. *Laryngoscope.* 2013;123(February):484–91.
157. Egami N, Ushio M, Yamasoba T, Yamaguchi T, Murofushi T, Iwasaki S. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in patients with Meniere's disease. *J Vestib Res.* 2013;23:249–57.
158. Pérez Guillén V, Gonzalez García E, García Piñero A, Piqueras del Rey A, Morera Pérez C, Pérez Garrigues H. Potencial vestibular miogénico evocado : un aporte al conocimiento de la fisiología y patología vestibular . Patrones cuantitativos en la población normal. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;56:349–53.
159. Murofushi T, Kaga K. Meniere's disease and related disorders: detection of sacular endolymphatic hydrops. In: Murofushi T, Kaga K, editors. *Vestibular evoked myogenic potential Its basics and clinical applications.* Tokyo: Springer; 2009. p. 49–59.

160. Taylor R, Wijewardene A, Gibson W, Black D, Halmagyi G, Welgampola M. The vestibular evoked-potential profile of Ménière's disease. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(6):1256–63.
161. Rauch S, Zhou G, Kujawa S, Guinan J, Herrmann B. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2004;25(3):333–8.
162. Kuo S, Yang T, Young Y. Changes in vestibular evoked myogenic potentials after Meniere attacks. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:717–21.
163. Kingma C, Wit H. Asymmetric vestibular evoked myogenic potentials in unilateral Meniere patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2011;268:57–61.
164. Sanz Fernández R, Pérez Guillén V. Enfermedad de Ménière diferida. In: Pérez Garriguez, H; López Escámez JA, Morales Angulo, C; Pérez Fernández N, editors. *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* Ediciones Médicas, S.L.; 2009. p. 145–50.
165. Young Y, Huang T, Cheng P. Vestibular evoked myogenic potentials in delayed endolymphatic hydrops. *Laryngoscope.* 2002;112(9):1623–6.
166. Ohki M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Murofushi T. Vestibular evoked myogenic potentials in ipsilateral delayed endolymphatic hydrops. *Orl.* 2002;64(6):424–8.
167. Ohki M, Matsuzaki M, Sugasawa K, Murofushi T. Vestibular evoked myogenic potentials with contralateral delayed endolymphatic hydrops. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002;259(1):24–6.
168. Ishiyama G, Ishiyama A, Jacobson K, Baloh R. Drop attacks in older patients secondary to an otologic cause. *Neurology.* 2001;57:1103–6.
169. Timmer F, Zhou G, Guinan J, Kujawa S, Herrmann B, Rauch S. Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) in patients with Ménière's disease with drop attacks. *Laryngoscope.* 2006;116(5):776–9.
170. Ozeki H, Iwasaki S, Murofushi T. Vestibular drop attack secondary to Meniere's disease results from unstable otolithic function. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(8):887–91.
171. Agrawal Y, Bremova T, Kremmyda O, Strupp M. Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: Analysis based on etiology. *J Neurol.* 2013;260(3):876–83.
172. Lin M, Timmer F, Oriol B, Zhou G, Guinan J, Kujawa S, et al. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) can detect asymptomatic saccular hydrops. *Laryngoscope.* 2006;116(6):987–92.
173. Perez Garrigues H. Informatics program in the study of patients with Meniere's vertigo. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1992;19(3):265–74.

174. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(2):142–8.
175. Breinbauer H, Anabalón J, Aracena K, Nazal D, Baeza M. Experiencia en el uso video-Impulso Cefálico (vHIT) en la evaluación del reflejo vestíbulo-ocular para el canal semicircular horizontal Assesing vestibulo-ocular reflex of the horizontal semicircular canal with video. *Rev Otorrinolaringol y Cirugía Cabeza y Cuello.* 2013;73:115–24.
176. Su H, Huang T, Young Y, Cheng P. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol.* 2004;25:977–80.
177. Singh N, Kashyap R, Supreetha L, Sahana V. Characterization of age-related changes in sacculocolic response parameters assessed by cervical vestibular evoked myogenic potentials. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(7):1869–77.
178. Ochi K, Ohashi T. Age-related changes in the vestibular-evoked myogenic potentials. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2003;129(6):655–9.
179. McCue M, Guinan JJ. Spontaneous activity and frequency selectivity of acoustically responsive vestibular afferents in the cat. *J Neurophysiol.* 1995;74(4):1563–72.
180. Murofushi T, Nakahara H, Yoshimura E, Tsuda Y. Association of air-conducted sound oVEMP findings with cVEMP and caloric test findings in patients with unilateral peripheral vestibular disorders. *Acta Otolaryngol.* 2011;131:945–50.
181. Ribeiro S, Almeida RR De, Caovilla HH, Ganança MM. Vestibular evoked myogenic potentials in affected and asymptomatic ears in unilateral Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2005;71(1):60–6.
182. Green JD, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Menière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(6):783–8.
183. House J, Doherty J, Fisher L, Derebery M, Berliner K. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol.* 2006;27:355–61.
184. Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM. Evolution of symptoms in Ménière's disease. *Audiol Neurotol.* 2012;17(2):126–32.
185. Baráth K, Schuknecht B, Naldi A, Schrepfer T, Bockisch C, Hegemann S. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Menière disease using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014;35(7):1387–92.
186. Pérez Guillén V, Mas Estellés F, Morera Pérez C, Pérez Garrigues H. Aportación del estudio radiológico junto con los potenciales vestibulares miogénicos al estudio del hidrops endolinfático. 65 Congreso nacional de la SEORL. 2014. p. 184.

187. Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope*. 2015; doi: 10.1002/lary.25576. [Epub ahead of print]
188. Agrawal Y, Bremova T, Kremmyda O, Strupp M, MacNeilage P. Clinical testing of otolith function: perceptual thresholds and myogenic potentials. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2013;14(6):905–15.
189. Lee C, Paparella M, Margolis R, Le C. Audiological profiles and Meniere's disease. *Ear Nose Throat J*. 1995;74(8):527–32.
190. Pérez López L, Belinchon De Diego A, Bermell Carrion A, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C. Enfermedad de Ménière y migraña. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;57:126–9.
191. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology*. 2002;59(11):1700–4.
192. Roceanu a., Allena M, De Pasqua V, Bisdorff a., Schoenen J. Abnormalities of the vestibulo-collic reflex are similar in migraineurs with and without vertigo. *Cephalalgia*. 2008;28(9):988–90.
193. Boldingh M, Ljøstad U, Mygland A, Monstad P. Vestibular sensitivity in vestibular migraine: VEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia*. 2011;31(11):1211–9.
194. Murofushi T, Ozeki H, Inoue A, Sakata A. Does migraine-associated vertigo share a common pathophysiology with Meniere's disease? Study with vestibular-evoked myogenic potential. *Cephalalgia*. 2009;29(12):1259–66.
195. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167–72.
196. Ribak L. Metabolic disorders of the Vestibular System. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1995;112:128–32.
197. Zingler V, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol*. 2007;61(6):524–32.
198. Kirtane M, Medikeri S, Rao P. Blood Levels of Glucose and Insulin in Meniere's Disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:42–5.
199. Myers S, Ross M. Morphological evidence of vestibular pathology in long-term experimental diabetes mellitus. II. Connective tissue and neuroepithelial pathology. *Acta Otolaryngol*. 1987;104(1-2):40–9.
200. Levo H, Kentala E, Rasku J, Pyykkö I. Aural Fullness in Ménière's Disease. *Audiol Neurotol*. 2014;19(6):395–9.

201. Vass Z, Shore S, Nuttall A, Miller J. Endolymphatic hydrops reduces retrograde labeling of trigeminal innervation to the cochlea. *Exp Neurol*. 1998;151(2):241–8.
202. Lin C, Wang S, Young Y. Correlations between foam posturography and vestibular-evoked myogenic potential tests in Ménière's disease. *Ear Hear*. 2013;34(5):673–9.
203. Andrade I, Santos-Perez S, Diz P, Caballero T, Soto-Varela A. Correlation between bithermal caloric test results and vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) in normal subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(5):1623–8.
204. Lin K, Young Y. Correlation between subjective visual horizontal test and ocular vestibular-evoked myogenic potential test. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(May 2010):149–55.
205. Kumagami H, Sainoo Y, Fujiyama D, Baba A, Oku R, Takasaki K, et al. Subjective visual vertical in acute attacks of Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2009;30(2):206–9.

