



# ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS

TESIS DOCTORAL

presentada por

**Claudio Krstulović Roa**

Otorrinolaringólogo

Dirigida por

**Dr. Herminio Pérez Garrigues**  
**Prof. Dr. Constantino Morera Pérez**

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA  
Facultad de Medicina y Odontología  
Departamento de Cirugía  
Valencia 2016



**D. CONSTANTINO MORERA PÉREZ**, Profesor Titular de Otorrinolaringología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe de Servicio del Hospital Universitario y Politécnico La Fe y **D. HERMINIO PÉREZ GARRIGUES**, Profesor Asociado de Otorrinolaringología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia y Jefe Clínico de la sección de Otoneurología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo titulado: "**ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR EN CONDICIONES PATOLÓGICAS**", realizado bajo nuestra dirección en este departamento, por D. CLAUDIO KRSTULOVIC ROA, reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa para poder optar al título de Doctor en Medicina.

Y para que conste y obre a los efectos oportunos, expido el presente certificado a 15 de febrero de 2016.

Fdo. Prof. Dr. Constantino Morera Pérez

Fdo. Dr. Herminio Pérez Garrigues



*A Cristina Boitoş  
la mujer que me ha hecho pensar*



# Agradecimientos

La dedicación que exige analizar el comportamiento del nistagmo, y el razonamiento necesario para interpretarlo, no hubieran sido posibles sin el valioso aporte de mi co-residente y amigo Nabil Atrache Al Attrache, que ha estado presente en todas las etapas de la realización de esta tesis. Debo reconocer la invaluable repercusión de sus comentarios, ideas y críticas en la elaboración de esta investigación.

De igual manera, debo manifestar lo provechoso que fue para mí conocer a la neuróloga Herminia Argente Escrig, quién me ayudó a comprender los procesos centrales implicados en el control de los movimientos oculares y me dió importantes ideas para interpretar mis resultados.

Finalmente debo agradecer el preciado aporte en la revisión y análisis de las hipótesis a mis directores Herminio Pérez Garrigues y Constantino Morera Pérez, además de ser un ejemplo y una fuente de sabiduría que me han inspirado a continuar.





# Índice general

Índice de figuras	XV
Índice de tablas	XXI
Glosario	XXIII
Resumen	XXV
<b>I Introducción general</b>	<b>1</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>3</b>
<b>2. Almacenamiento de Velocidad Vestibular</b>	<b>5</b>
2.1. Información de rotación procedente de los canales semicirculares . . . . .	9
2.2. Información de rotación procedente de la retina	20

2.3.	Información de inercia procedente de los órganos otolíticos . . . . .	28
2.4.	Localización anatómica de Mecanismo Almacenador de Velocidad . . . . .	47
<b>3.</b>	<b>Enfermedad de Ménière</b>	<b>53</b>
3.0.1.	Breve historia de la investigación en EM .	54
3.1.	Características histopatológicas de la EM . . . . .	57
3.2.	Hallazgos clínicos . . . . .	66
3.3.	Consecuencias de la Enfermedad de Ménière en la función vestibular . . . . .	70
<b>4.</b>	<b>Schwannoma Vestibular</b>	<b>73</b>
4.1.	Generalidades . . . . .	74
4.1.1.	Epidemiología . . . . .	74
4.1.2.	Patogénesis . . . . .	74
4.1.3.	Hallazgos clínicos . . . . .	77
4.1.4.	Diagnóstico . . . . .	79
4.2.	Tratamiento . . . . .	82
4.2.1.	Tratamiento con Cirugía . . . . .	82
4.2.2.	Tratamiento con Radioterapia . . . . .	84
4.3.	Consecuencias del tratamiento en la función vestibular . . . . .	87

<b>5. Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras</b>	<b>89</b>
5.0.1. Importancia de las células de Schwann para el axón . . . . .	94
5.1. Neuropatías hereditarias desmielinizantes . . . . .	95
5.2. Neuropatías hereditarias axonales . . . . .	98
5.3. Consecuencias de la desmielinización en la fun- ción vestibular . . . . .	100
<b>6. Estimulación Vestibular Galvánica (GVS)</b>	<b>101</b>
6.1. Electrofisiología del nervio vestibular . . . . .	103
6.1.1. Frecuencia de descarga de las neuronas aférentes vestibulares . . . . .	103
6.1.2. Propiedades de las neuronas aférentes ves- tibulares . . . . .	104
6.2. Efectos de la GVS sobre el nervio vestibular . . . . .	106
6.3. ¿Qué activa la GVS? . . . . .	109
6.4. Sensibilidad de la neuronas vestibulares a GVS . . . . .	111
6.5. Activación de estructuras centrales durante GVS . . . . .	112
6.6. Nistagmo evocado por GVS . . . . .	118
6.7. Sensación subjetiva de rotación evocada por GVS . . . . .	120
6.8. Lateropulsión evocada por GVS . . . . .	121

<b>II</b>	<b>Metodología</b>	<b>125</b>
1.	Hipótesis y Objetivos	127
2.	Población estudiada	133
3.	Estimulación	137
3.1.	Procedimiento . . . . .	138
4.	Análisis Estadístico	143
<b>III</b>	<b>Resultados y desarrollo argumental</b>	<b>145</b>
1.	Respuestas vestíbulo-oculares	147
1.1.	VOR en sujetos sanos . . . . .	150
1.2.	VOR en sujetos con patología laberíntica . . . . .	152
1.3.	VOR en sujetos con patología desmielinizante . . . . .	155
1.4.	VOR en sujetos con patología axonal . . . . .	159
1.5.	VOR en sujetos con sección axonal completa . . . . .	163
1.6.	Comparación del VOR entre grupos . . . . .	166
2.	Simetría	171
2.1.	Simetría en sujetos sanos . . . . .	173
2.2.	Simetría en sujetos con patología laberíntica . . . . .	175
2.3.	Simetría en sujetos con patología desmielinizante . . . . .	177

2.4.	Simetría en sujetos con patología axonal . . . . .	179
2.5.	Respuestas durante la estimulación del lado patológico . . . . .	181
2.5.1.	Sujetos con EM unilateral . . . . .	182
2.5.2.	Sujetos con patología axonal (unilateral) .	184
<b>3.</b>	<b>Nistagmo post-estímulo</b>	<b>187</b>
3.1.	Nistagmo post-estímulo en sujetos sanos . . . . .	189
3.2.	Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología laberíntica . . . . .	190
3.3.	Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología desmielinizante . . . . .	192
3.4.	Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología axonal . . . . .	193
3.5.	Nistagmo post-estímulo en sujetos con sección axonal completa . . . . .	194
3.6.	Nistagmo post-estímulo entre grupos . . . . .	195
3.7.	Constante de tiempo . . . . .	201
3.8.	Sub-análisis de los sujetos con EM . . . . .	202
<b>4.</b>	<b>Discusión</b>	<b>207</b>

<b>IV Conclusiones finales</b>	<b>217</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>223</b>
<b>Apéndices</b>	<b>243</b>
<b>Dictamen del Comité de Ética</b>	<b>245</b>
<b>Copyright de imágenes</b>	<b>247</b>

# Índice de figuras

1.	Diagrama esquemático de un canal semicircular.	10
2.	Respuesta canalicular frente a movimientos de rotación. . . . .	12
3.	Modelo de almacenamiento de velocidad de Raphan y Cohen . . . . .	15
4.	Acumulación de ruido en el VSM. . . . .	16
5.	Fuga de información en el VSM. . . . .	18
6.	Cambios en la estimación de la velocidad angular dentro del VSM. . . . .	19
7.	VSM con acceso a información visual. . . . .	21
8.	Nistagmo post-rotatorio. . . . .	25
9.	Prolongación de la señal vestibular causada por el VSM. . . . .	26
10.	<i>Optokinetic After Nystagmus</i> (OKAN). . . . .	27
11.	Analogía pendular de los órganos otolíticos. . .	29

12.	Modelo de procesamiento de información canalicular y otolítica. . . . .	33
13.	Efectos de la inclinación y la aceleración lineal sobre la Aceleración gravito-inercial. . . . .	34
14.	Acumulación de ruido en el estimador de inclinación y en el estimador de aceleración. . . . .	35
15.	Fuga (feedback somatográvico) en el estimador de inclinación y en el estimador de aceleración. . . . .	37
16.	Estimación de velocidad angular en presencia de feedback somatográvico y de feedback de rotación. . . . .	41
17.	Efecto post-rotatorio. . . . .	42
18.	Modelo completo de procesamiento de información vestibular. . . . .	44
19.	Situación del VSM en el troncoencéfalo, y su inhibición por cerebelo caudal. . . . .	48
20.	Adaptación normal del VSM versus Nistagmo Periódico Alternante. . . . .	50
21.	Cóclea normal y cóclea de sujeto con EM. . . . .	58
22.	Órgano de Corti de sujeto con EM. . . . .	59
23.	Órgano otolítico de sujeto con EM. . . . .	59
24.	Cresta ampular de sujeto con EM. . . . .	60



25.	Schwannoma vestibular en secuencia T2 de una Resonancia Magnética. . . . .	83
26.	Procesos histopatológicos de las Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras. . . . .	92
27.	Diferencias eletrofisiológicas de las Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras. . . . .	96
28.	Cambio en la frecuencia de descarga de neuronas aferentes vestibulares en presencia de GVS. .	108
29.	Localización del <i>spike trigger zone</i> en las neuronas aferentes. . . . .	110
30.	Representación de las dos vías vestibulares centrales . . . . .	113
31.	Áreas de activación (rojo) e inactivación (azul) en sujeto expuesto a GVS. . . . .	116
32.	Ilusión de inclinación en respuesta a GVS. . . . .	122
33.	Lateropulsión en respuesta a GVS. . . . .	123
34.	Grupos de patologías seleccionadas. . . . .	134
35.	Sujetos sanos: respuestas a estimulación galvánica	151
36.	Patología laberíntica: respuestas a estimulación galvánica . . . . .	154

37. Patología desmielinizante: respuestas a estimulación galvánica . . . . .	158
38. Patología axonal: respuestas a estimulación galvánica . . . . .	162
39. Sección axonal: respuestas a estimulación galvánica . . . . .	165
40. Respuestas a estimulación galvánica entre grupos	169
41. Sujetos sanos: simetría de respuestas durante GVS	174
42. Patología laberíntica: simetría de respuestas durante GVS . . . . .	176
43. Patología desmielinizante: simetría de respuestas durante GVS . . . . .	178
44. Patología axonal: simetría de respuestas durante GVS . . . . .	180
45. EM unilateral: VOR con cátodo en lado patológico/sano . . . . .	183
46. Patología axonal: VOR con cátodo en lado patológico/sano . . . . .	185
47. Sujetos sanos: dirección y velocidades de fase lenta	189
48. Patología laberíntica: dirección y velocidades de fase lenta . . . . .	191

49.	Patología desmielinizante: dirección y velocidades de fase lenta . . . . .	192
50.	Patología axonal: dirección y velocidades de fase lenta . . . . .	193
51.	Sección axonal: dirección y velocidades de fase lenta . . . . .	194
52.	Prolongación del VOR . . . . .	196
53.	Nistagmo post-estímulo en sujeto con EM tras CLAR . . . . .	197
54.	Nistagmo post-estímulo en sujeto con EM tras ALCR . . . . .	197
55.	Nistagmo intra-estímulo durante CLAR . . . . .	198
56.	Nistagmo intra-estímulo durante ALCR . . . . .	199
57.	Ausencia de nistagmo durante CLAR . . . . .	200
58.	Ausencia de nistagmo durante ALCR . . . . .	200
59.	Incidencia de nistagmo post-estímulo según la presencia de patología laberíntica . . . . .	212
60.	Tendencia al aumento de la Constante de tiempo	216
61.	Aprobación del estudio por el Comité de Ética del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. . . . .	246
62.	Contrato de Licencia para utilizar la Figura 31. . . . .	248
63.	Licencia que permite el uso libre en Tesis de la Figura 32. . . . .	249

64.	Licencia que permite el uso libre en Tesis de la Figura 33. . . . .	249
65.	Licencia que permite el uso libre de las Figuras 21, 22, 23 y 24. . . . .	250
66.	Licencia que permite el uso libre de las Figuras 1 hasta 7 y desde 11 a 18. . . . .	251
67.	Licencia que permite el uso libre de la Figura 30.	252

# Índice de tablas

1.	Causas de Hidrops endolinfático secundario. . .	62
2.	Criterios diagnósticos de la EM. . . . .	69
3.	Nuevos criterios diagnósticos de la EM. . . . .	70
4.	Estadios de la EM. . . . .	71
5.	Clasificación de las Neuropatías hereditarias sensitivo- motoras. . . . .	93
6.	Genes implicados en las Neuropatías heredita- rias desmielinizantes. . . . .	97
7.	Genes implicados en las Neuropatías heredita- rias axonales. . . . .	99
8.	Relación entre áreas vestibulares centrales y áreas con aumento de la actividad neuronal durante GVS. . . . .	117

9.	Sujetos incluidos en el estudio. . . . .	135
10.	Características demográficas de los sujetos . . .	148
11.	Resumen de las respuestas post-estímulo. . . . .	202
12.	Diferencias entre sujetos con y sin nistagmo post-estímulo . . . . .	203
13.	Años de evolución de la enfermedad en sujetos con EM unilateral: factor de confusión . . . . .	204
14.	Años de evolución de la enfermedad en sujetos con EM bilateral: factor de confusión . . . . .	204

# Glosario

<b>VOR</b>	Reflejo vestibulo-ocular ( <i>Vestibulo-ocular reflex</i> )
<b>VSM</b>	Mecanismo Almacenador de Velocidad ( <i>Velocity Storage Mechanism</i> )
<b>OKN</b>	Nistagmo optocinético ( <i>Optokinetic Nystagmus</i> )
<b>OKAN</b>	Nistagmo post-optocinético ( <i>Optokinetic After Nystagmus</i> )
<b>GIA</b>	Aceleración gravito-inercial ( <i>Gravito-inertial acceleration</i> )
<b>EM</b>	Enfermedad de Ménière ( <i>Meniere's Disease</i> )
<b>AAO</b>	Academia Americana de Otorrinolaringología ( <i>American Academy of Otolaryngology</i> )
<b>V-HIT</b>	Test de impulso cefálico videoasistido ( <i>Video Head Impulse Test</i> )
<b>BERA</b>	Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral ( <i>Brainstem-evoked response audiometry</i> )
<b>HMSN</b>	Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras ( <i>Hereditary motor-sensory neuropathies</i> )
<b>HSAN</b>	Neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas ( <i>Hereditary sensory-autonomic neuropathies</i> )
<b>CMT</b>	Enfermedades de Charcot-Marie-Tooth ( <i>Charcot-Marie-Tooth diseases</i> )
<b>GVS</b>	Estimulación Vestibular Galvánica ( <i>Galvanic Vestibular Stimulation</i> )
<b>MST</b>	Corteza media superior temporal ( <i>Middle superior temporal cortex</i> )
<b>CLAR</b>	Cátodo izquierda Ánodo derecha ( <i>Cathode Left Anode Right</i> )
<b>ALCR</b>	Ánodo izquierda Cátodo derecha ( <i>Anode Left Cathode Right</i> )
<b>HSPV</b>	Velocidad de fase lenta horizontal ( <i>Horizontal Slow Phase Velocity</i> )
<b>VSPV</b>	Velocidad de fase lenta vertical ( <i>Vertical Slow Phase Velocity</i> )
<b>OSPV</b>	Velocidad de fase lenta oblicua ( <i>Oblique Slow Phase Velocity</i> )





# Resumen

## **Introducción:**

Existe un proceso neurológico que cumple la función de corregir los errores de información que proveen los canales semi-circulares por medio de una integración de múltiples señales sensoriales, este proceso ha sido denominado Mecanismo Almacenador de Velocidad. Hasta el momento existe detallada literatura describiendo el funcionamiento de este mecanismo en sujetos sanos, pero pocas publicaciones han estudiado lo que ocurre en condiciones patológicas. El objetivo de este estudio es investigar las diferencias en las respuestas post-estímulo (una respuesta causada por el Mecanismo Almacenador de Velocidad) en oscuridad, en sujetos con patologías que afectan a estructuras anatómicas específicas y conocidas, y de esta manera determinar cómo se afecta el almacenamiento de velocidad vestibular en presencia de estas alteraciones.

## **Metodología:**

Se realizaron registros de la actividad oculomotora en oscuridad en respuesta a 20 segundos de Estimulación Vestibular Galvánica (GVS). Se seleccionó a 80 sujetos sanos, a 66 sujetos

con patología laberíntica, a 18 sujetos con patología desmielinizante, a 51 sujetos con patología axonal y a 4 sujetos con sección axonal completa. Se estudió las respuestas intra y post-estímulo de los 219 sujetos.

### **Resultados:**

Se observó ausencia de respuesta en sujetos con sección axonal, lo que es concordante con estudios previos, y sugiere que estamos estimulando únicamente la neurona aferente vestibular primaria. Además se obtuvo simetría de las respuestas en todos los demás grupos de sujetos, con lo que podemos determinar que estamos estimulando de forma simétrica a ambos núcleos vestibulares incluso en presencia de una patología vestibular periférica. El resultado más interesante de esta investigación fue la observación de nistagmo post-estímulo únicamente en sujetos con patología laberíntica: un 51 % de los sujetos con Enfermedad de Ménière unilateral y un 67 % de los sujetos con Enfermedad de Ménière bilateral.

### **Conclusión:**

Estos resultados sugieren que el Mecanismo Almacenador de Velocidad, en sujetos con patología laberíntica, podría encontrarse hipersensible, con lo que acumularía más señal vestibular que en otros sujetos.

# **Parte I**

## **Introducción general**



# 1

## Introducción

La investigación en el campo de la función vestibular ha descubierto la existencia de un proceso neurológico central que ha sido denominado *Mecanismo Almacenador de Velocidad*. Este mecanismo compensa los errores de información que pudiesen proveer los canales semicirculares, por medio de un procesamiento central, y de esta manera lograr una estimación más exacta de la velocidad de rotación.

El objetivo principal de este estudio es determinar de qué

## 1. INTRODUCCIÓN

---

manera se afecta el funcionamiento de este proceso neurológico en presencia de patologías vestibulares que afectan a estructuras anatómicas específicas. Para reconocer adecuadamente la actividad de este mecanismo, se utilizó la estimulación vestibular galvánica (GVS) para producir la activación directa de las neuronas aferentes vestibulares primarias. La ventaja de la GVS es que estimula ambos nervios vestibulares simétricamente incluso en presencia de una enfermedad periférica, evitando el riesgo de estimulación asimétrica de los núcleos vestibulares.

En las siguientes páginas se describen los conceptos teóricos necesarios para comprender el funcionamiento del Mecanismo Almacenador de Velocidad, las patologías estudiadas, y las características del estímulo galvánico.

## 2

# Almacenamiento de Velocidad Vestibular

Los humanos poseemos la habilidad de detectar movimientos de la cabeza en el espacio por medio de los órganos vestibulares: 3 canales semicirculares (anterior, horizontal y posterior) y 2 órganos otolíticos (sáculo y utrículo). Estos órganos sensoriales tienen funciones ecológicas fundamentales: la orientación espacial, la estabilidad de la marcha, el equilibrio en bipedestación, y la estabilidad de la mirada a través del refle-

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

jo vestibulo-ocular (*Vestibulo-ocular Reflex, VOR*) que permite mantener una visión estable durante la marcha, lo que ha tenido una importancia evolutiva indudable.

En condiciones normales los humanos no somos conscientes de una "percepción vestibular", sin embargo adquiere importancia en situaciones patológicas o en situaciones de ilusión de movimiento.

Las ilusiones de movimiento ocurren sin necesidad de que exista una condición patológica que las genere. Se puede observar cuando un sujeto gira durante unos segundos sobre un eje vertical y se detiene de forma súbita, lo que genera la ilusión de giro en el sentido opuesto a la rotación inicial (esta es una conocida ilusión provocada por la inercia de la endolinfa en los canales semicirculares horizontales). Los pilotos de aeronaves militares durante giros rápidos se ven afectados por la fuerza centrípeta del giro, lo que induce la ilusión de que el eje gravitatorio se encuentra en la dirección de la fuerza centrípeta,



---

provocando un estímulo que puede hacer creer al piloto que la misma tierra se está inclinando (esta ilusión es provocada por el desplazamiento de los otolitos dentro de los órganos otolíticos). La visión también provoca ilusiones de movimiento, como ocurre cuando un sujeto sentado en un tren observa moverse al tren adyacente, y malinterpreta la información creyendo que es su propio tren el que se mueve.

Las ilusiones vestibulares son una consecuencia de las propiedades físicas de los órganos vestibulares y del procesamiento vestibular central. Esto es debido a las limitaciones intrínsecas de los órganos vestibulares, como el decaimiento de sensibilidad de los canales durante rotaciones sostenidas, o el retraso de la información visual. Sin embargo, las diferentes fuentes de información pueden complementarse adecuadamente para responder a los movimientos habituales que realiza el ser humano.

Esta complementación de múltiples señales ocurre a través

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

de integradores centrales de información, que consideran elementos como la posición y la velocidad del movimiento, y realizan ajustes de acuerdo a la especificidad de cada sensor.

Múltiples informaciones de rotación convergen hacia uno de estos integradores, que ha sido denominado Mecanismo Almacenador de Velocidad (*Velocity Storage Mechanism, VSM*) (1). Inicialmente, en pruebas experimentales, la función de este mecanismo parecía ser su habilidad de memorizar o *almacenar* información de rotación, sin embargo la utilidad biológica de esta función había sido difícil de dilucidar hasta hace pocos años.

Para poder describir de una manera lógica e intuitiva éste y otros mecanismos de procesamiento vestibular central, aquí se describirán las limitaciones de los órganos vestibulares, y luego de qué manera estas limitaciones pueden ser corregidas con mecanismos simples de procesamiento central.

### 2.1. Información de rotación procedente de los canales semicirculares

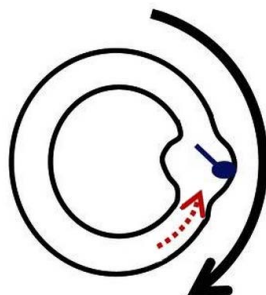
Los canales semicirculares son los órganos sensoriales que detectan los movimientos de rotación de la cabeza. Estructuralmente pueden esquematizarse como tubos llenos de un líquido, la endolinfa (como se representa en la Figura 1<sup>1</sup>). Las rotaciones de la cabeza desplazan las paredes del canal, pero la endolinfa tarda en igualar la velocidad del canal debido a su inercia; este desplazamiento relativo de líquido que se produce dentro del canal desplaza su estructura sensitiva, la cresta ampular. El desplazamiento de la cresta ampular causa a su vez una señal neural que informa a las estructuras centrales acerca de este desplazamiento.

Los canales tienen la capacidad de detectar correctamente

---

<sup>1</sup>Las figuras desde 1 hasta 7 y desde 11 hasta 18 han sido adaptadas a partir de imágenes que pertenecen a *PubMed Central* y que se encuentran libremente disponibles para reutilización. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 66.

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR



*Figura 1: Diagrama esquemático de un canal semicircular.*

rotaciones *de corta duración* en todas las direcciones. Sin embargo, cuando una rotación dura más de una fracción de segundo se ve limitado por la pérdida de velocidad que experimenta la endolinfa debido a la fricción. Durante un movimiento de rotación sostenido, el movimiento relativo de la endolinfa decae y con él también decae la señal de rotación (2).

Por ejemplo, supongamos el siguiente experimento: sometemos a la cabeza a dos rotaciones, de 0,5 segundos y 3 segundos respectivamente (como se observa en la Figura 2A) la endolinfa experimentará un aumento de velocidad, particular-

## 2.1 Información de rotación procedente de los canales semicirculares

---

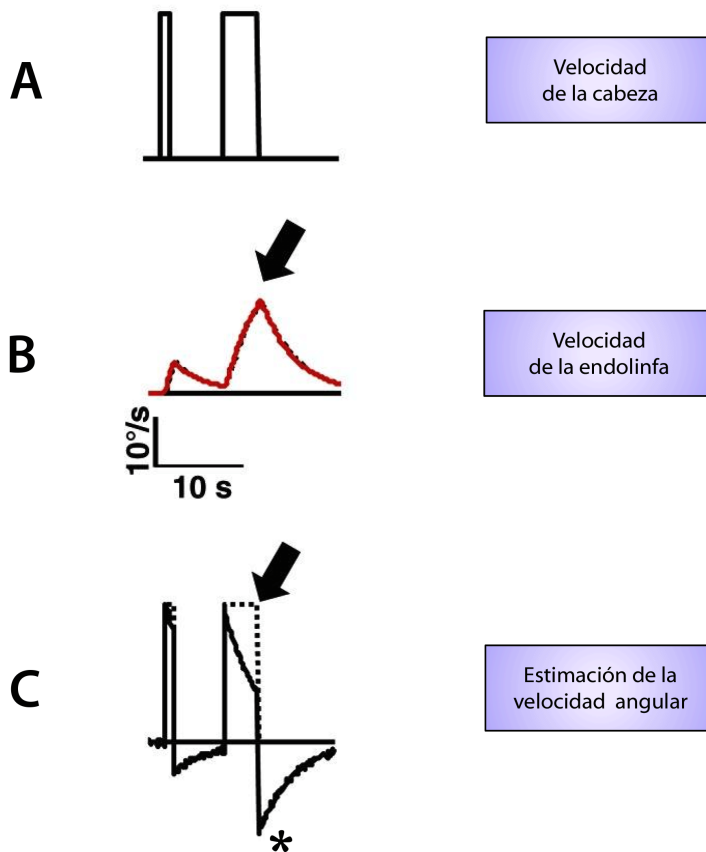
mente durante la segunda rotación (Figura 2B flecha).

Durante la rotación, la aceleración de la endolinfa es máxima al inicio del movimiento, y disminuye a medida que la velocidad de la endolinfa se acerca a la velocidad del canal. Esto tiene consecuencias en las señales que la cresta ampular emite a través del nervio vestibular. Al inicio de la rotación la señal en el nervio vestibular es máxima, y disminuye progresivamente (Figura 2C flecha).

Una vez que la rotación se detiene, la endolinfa cambia de sentido y paulatinamente pierde velocidad (como se observa en la Figura 2B). Esta información, si no fuese procesada, provocaría una estimación de la velocidad angular errónea, considerando que el sujeto se mueve en sentido opuesto al acabar la rotación (como se observa en la Figura 2C asterisco).

Esta dinámica de los canales, con sus deficiencias (en particular para movimientos de mayor duración), es corregida por mecanismos del Sistema Nervioso Central, de esta manera la

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR



*Figura 2: Respuesta canalicular frente a movimientos de rotación.*

## 2.1 Información de rotación procedente de los canales semicirculares

---

velocidad angular real puede ser correctamente reconstruida a partir de la información disponible.

Este mecanismo, que corrige deficiencias en la percepción de los *movimientos angulares*, es lo que se conoce como Mecanismo Almacenador de Velocidad (VSM).

No obstante, una corrección perfecta nunca podrá ser alcanzada, debido a una limitación biológica común a todos los organismos que poseen sistema nervioso: la acumulación de *ruido de señal*. Por esta razón, aunque el VSM mejore la dinámica canalicular, la velocidad angular real nunca será reconstruida a la perfección.

Existen tres modelos matemáticos para describir esta dinámica canalicular. El más conocido de todos es el modelo de Raphan y Cohen (3) que definió por primera vez el almacenamiento de velocidad y describió su interacción con la información visual. El segundo de ellos es el modelo de Oman y Merfeld (4)

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

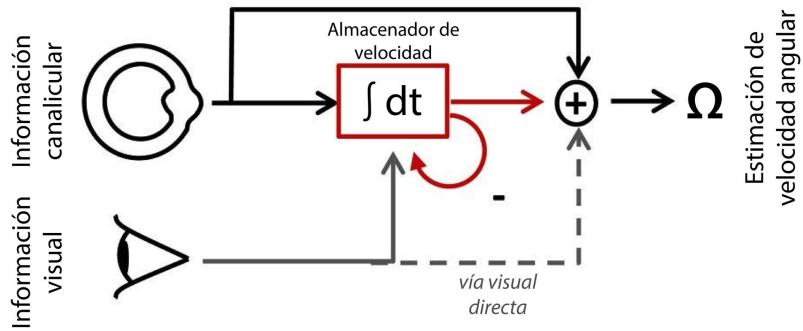
que se ha centrado en la influencia de las señales inerciales en la estimación de la rotación. El tercero es el modelo Bayesiano de Laurens (5), que maneja directamente el problema del ruido biológico y toma en consideración los movimientos cefálicos probabilísticamente más comunes en la vida diaria.

La idea de modelos internos de dinámica canalicular puede ser comprendida de forma general si se observa el modelo de Raphan y Cohen (Figura 3). En palabras simples, un sistema de almacenamiento de velocidad puede ser ajustado para que su señal compense correctamente el déficit ocasionado por el decaimiento de la señal canalicular; de esta manera la suma de la información canalicular más la información del VSM (designado como  $\int dt$ ) corresponderán a la velocidad angular estimada (designado con el símbolo  $\Omega$ ).

Un sistema tan simple, sin embargo, no cumpliría con lo que se observa en pruebas experimentales debido a que no considera una limitación común a los sistemas biológicos: la



## 2.1 Información de rotación procedente de los canales semicirculares



**Figura 3:** Modelo de almacenamiento de velocidad de Raphan y Cohen, el Mecanismo Almacenador de Velocidad se encuentra representado por la caja roja al centro.

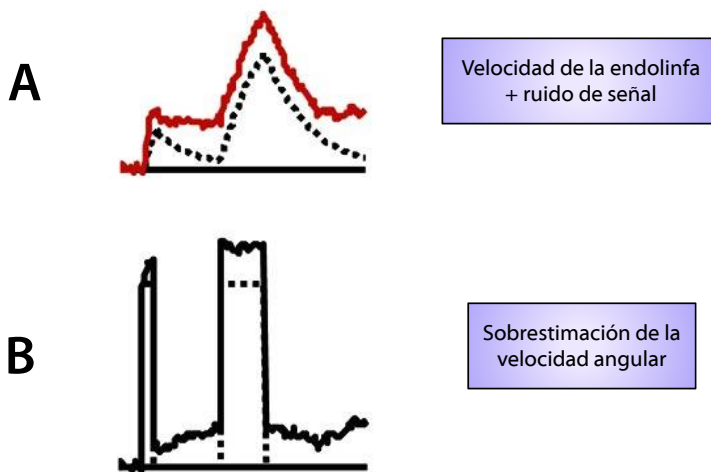
acumulación de ruido de señal.

El ruido de señal puede afectar tanto a la señal canalicular como al mismo VSM, pero se acumulará, sin excepción, en el VSM (a esta situación se le llama *Noisy integrator*) como puede verse en la Figura 4A. Esta acumulación de ruido tendrá como consecuencia una sobrestimación de la velocidad angular (Figura 4B).

La acumulación de señal ha sido solucionada incluyendo

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

---



*Figura 4: Acumulación de ruido en el VSM.*

## 2.1 Información de rotación procedente de los canales semicirculares

---

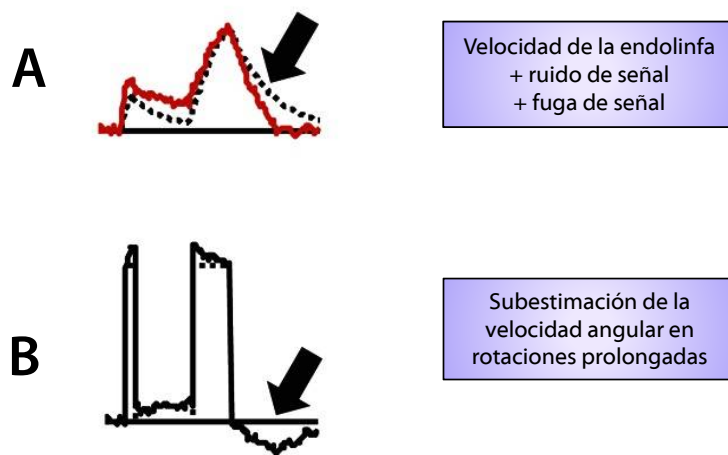
en el modelo un proceso que constantemente lo descargue. La adición de un proceso que provoque la pérdida de señales ha sido representado por un feedback negativo en el almacenador (bucle (-) en  $\int dt$  del modelo de Raphan y Cohen en la Figura 3).

Esta pérdida de señales actuaría continuamente, contrarrestando el efecto de acumulación de ruido, y restableciendo la estimación de la velocidad angular. Este almacenamiento con fuga de información (*Leaky integrator*) tiene un costo: la eficiencia del sistema disminuye durante rotaciones prolongadas (Figura 5A flecha). La fuga de información causa que en rotaciones prolongadas se subestime la velocidad angular (Figura 5B flecha).

Aunque parezca improductivo perder información debido a un VSM con fuga, este mecanismo logra mejorar considerablemente la estimación de la velocidad a partir de la información enviada por los canales (véase los cambios secuenciales en

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

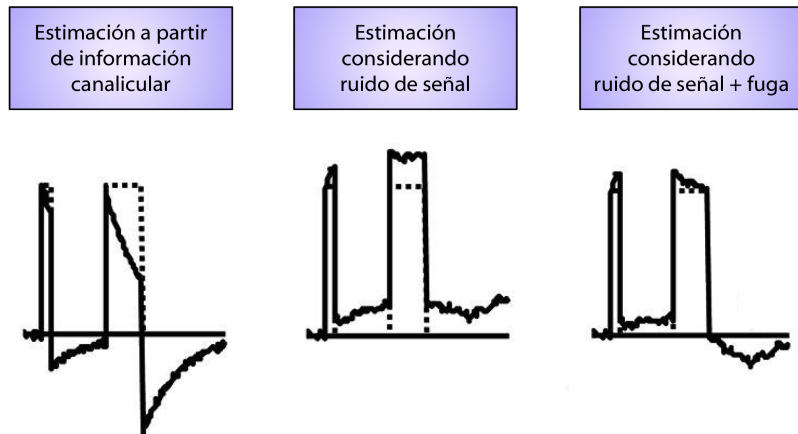
---



*Figura 5: Fuga de información en el VSM.*

## 2.1 Información de rotación procedente de los canales semicirculares

---



*Figura 6: Cambios en la estimación de la velocidad angular dentro del VSM.*

la Figura 6).

La mayoría de los estudios experimentales utilizan estímulos rotatorios de varios segundos de duración, pero es importante tener en cuenta que la reconstrucción de velocidad angular es más eficiente en estímulos de corta duración, ya que estos estímulos (de una fracción de segundo) son los más frecuentes en la vida diaria de un ser humano.

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

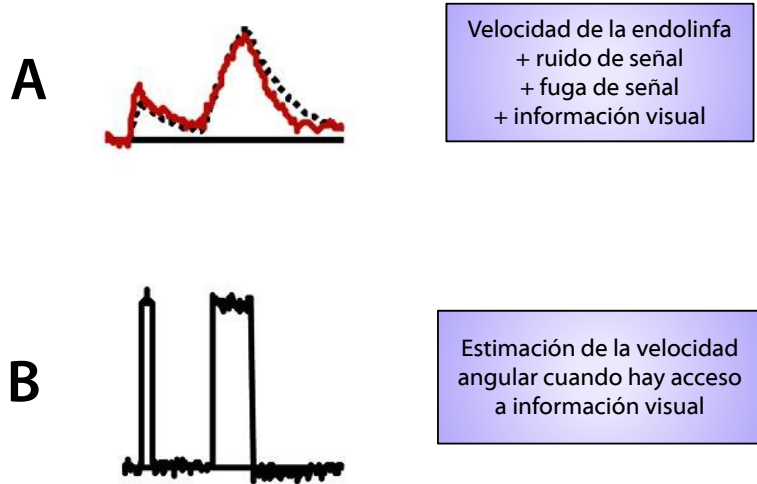
### **2.2. Información de rotación procedente de la retina**

La información que proveen los canales y la corrección que realiza el VSM suele no ser suficiente para reconstruir la velocidad angular. Debido a esto, cada vez que la señal reconstruida no iguala la velocidad de la endolinfa, el sistema recurre a la información visual (representado por la línea gris continua en el modelo de Raphan y Cohen de la Figura 3). La información visual se añade al VSM, y de esta manera la señal resultante se acerca mucho más a la velocidad real de la endolinfa (Figura 7A), y como resultado, la estimación de la velocidad angular mejora considerablemente (Figura 7B).

La información visual también puede ser utilizada para realizar correcciones de la estimación directamente (como se observa en la línea gris discontinua en el modelo de Raphan y Cohen de la Figura 3). Esta vía se utiliza cuando es necesaria la fijación de la mirada en situaciones de giro cefálico, es

## 2.2 Información de rotación procedente de la retina

---



*Figura 7: VSM con acceso a información visual.*

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

decir, cuando se requiere suprimir el reflejo vestibulo ocular (*Vestibulo-ocular reflex Suppression, VOR Suppression*); por ejemplo, podemos imaginar a un sujeto leyendo el diario mientras el bus en el que viaja está girando, en estas condiciones la vía visual directa es la que determina la correcta fijación de la mirada.

Es importante diferenciar que, aunque la vía visual directa se utiliza en situaciones en que es necesaria la supresión del VOR, es la información que pasa a través del VSM la que en realidad va a minimizar la diferencia entre la velocidad angular estimada y la velocidad angular real. Existe una ventaja ecológica en utilizar la vía del VSM, evitando la vía visual directa, para lograr la estabilidad de la mirada. La vía visual directa es una vía lenta y poco eficiente, en cambio la vía del VSM es rápida y altamente eficiente en el espectro de movimientos habituales del ser humano. Podemos comprobar esta diferencia con un ejercicio muy simple: si sostenemos un documento en nuestra mano con el brazo extendido, y lo movemos frente a



## **2.2 Información de rotación procedente de la retina**

---

nuestros ojos en un rango de  $30^\circ$  a cada lado y a una velocidad de 1 movimiento por segundo, notaremos que es difícil intentar leer el contenido del documento. En cambio, si dejamos el documento fijo, y movemos nuestra cabeza los mismos  $30^\circ$  y a la misma velocidad, notaremos que es mucho más fácil leer el texto.

La proyección visual al VSM permite que se realice una estimación de rotación continua e indefinidamente, minimizando la necesidad de recurrir a la supresión del VOR reclutando la vía visual directa.

Cuando el VSM tiene acceso a información visual (algo también frecuente en la vida diaria), la tendencia de éste hacia la fuga de información se vuelve poco importante, debido a que en cada momento la información visual está actualizando al VSM, aumentando o disminuyendo la información almacenada dentro de él de acuerdo a la información visual disponible. Este ajuste que se realiza cuando existe acceso a información

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

visual, explica los resultados experimentales en los cuales la constante de tiempo<sup>2</sup> del VSM es menor durante rotaciones con fijación de la mirada (con luz), que en ausencia de fijación (en oscuridad) (6).

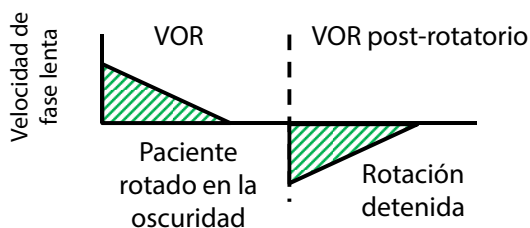
Debido a esto, las primeras observaciones experimentales destinadas directa o indirectamente a estudiar al VSM, se realizaron en ausencia de fijación. Es así como fue descrito, por ejemplo, el nistagmo post-rotatorio: durante un estímulo rotatorio se produce nistagmo hacia el mismo lado de la rotación, pero una vez se acaba el estímulo, el nistagmo invierte de dirección y presenta un decaimiento lento hasta desaparecer (véase Figura 8).

Aunque inicialmente se pensó que este fenómeno se debía únicamente a la inercia de la endolinfa, estudios experimenta-

---

<sup>2</sup>Constante de tiempo (*Time Constant*, Tc): la constante de tiempo es determinada midiendo el tiempo que tarda una variable en alcanzar un 37% de su valor máximo, una aproximación simplificada de la constante de decaimiento  $1/e \approx 36.8\%$ . La variable en cuestión puede ser el voltaje dentro de un nervio, la velocidad del nistagmo, etc.

## 2.2 Información de rotación procedente de la retina

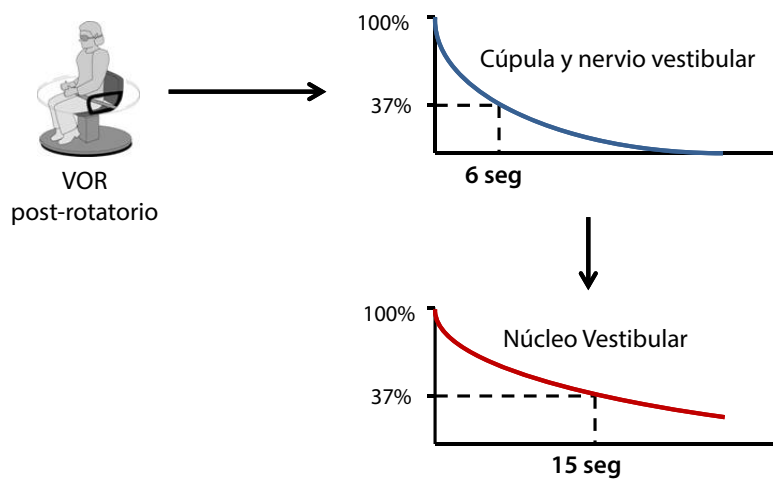


*Figura 8: Nistagmo post-rotatorio.*

los posteriores (7) demostraron que el nistagmo y la señal acumulada en los núcleos vestibulares eran, ambos, de mayor duración que el movimiento de la endolinfa. Lo que llevó a proponer que a nivel del Núcleo Vestibular existía un mecanismo capaz de prolongar las señales vestibulares (8) (esquemático en la Figura 9).

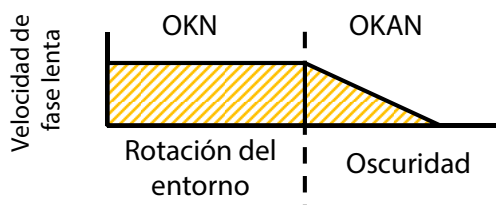
Otro fenómeno experimental correctamente predicho por el VSM es la existencia del nistagmo post-optocinético. Un estímulo optocinético corresponde a una información de velocidad del entorno, que es recibida por la retina y enviada al núcleo vestibular a través del Tracto Óptico Accesorio (vía Núcleo del

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR



*Figura 9: Prolongación de la señal vestibular causada por el VSM.*

## 2.2 Información de rotación procedente de la retina



*Figura 10: Optokinetic After Nystagmus (OKAN).*

Tracto Óptico) (9). Durante un estímulo optocinético se produce nistagmo hacia el lado contrario de la rotación del entorno (*Optokinetic Nystagmus*, OKN), pero una vez que cesa el estímulo (y en ausencia de información visual) el nistagmo persiste durante unos segundos, decayendo lentamente hasta desaparecer (*Optokinetic After Nystagmus*, OKAN) (3).

Estos dos fenómenos experimentales, OKAN y VOR post-rotatorio, son causados por la acción de un VSM sin acceso a información visual. Éstos son fenómenos observados en situaciones experimentales que poco se relacionan al funcionamiento habitual del ser humano, ya que el VSM está adaptado a giros

## **2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR**

de corta duración y a acceso continuo a la información visual.

Algo muy distinto ocurre cuando se tiene acceso a esta información visual (y por lo tanto a fijación de la mirada), la constante de tiempo del VSM depende en gran parte de esta información, y mínimamente de la fuga. Esto determina que la constante de tiempo medida en la oscuridad sea poco importante, porque es dependiente de la información visual recientemente almacenada; así se han podido explicar las observaciones experimentales en las cuales se reduce el OKAN si hubo acceso a fijación visual durante el OKN (10).

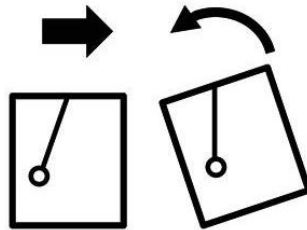
### **2.3. Información de inercia procedente de los órganos otolíticos**

La información visual y canalicular no son las únicas fuentes de información del VSM. Otra fuente de información vestibular son los órganos otolíticos, que se especializan en la detección de un estímulo que ha sido denominado Aceleración

## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

gravito-inercial (*Gravito-inertial acceleration*, GIA) (11), que se refiere a la capacidad de percibir traslaciones lineales en el espacio e inclinaciones con respecto a la gravedad. El funcionamiento de los órganos otolíticos puede ser comparada, de manera esquemática, a un péndulo; traslaciones lineales producirán que el péndulo se desvíe en la dirección opuesta, pero debe notarse que una inclinación de la cabeza producirá una desviación indiferenciable de la ocurrida por traslación (como puede verse en la Figura 11).



*Figura 11: Analogía pendular de los órganos otolíticos.*

Esta percepción indiferenciable ocurre porque el estímulo detectado por los órganos otolíticos es la GIA, que matemáti-

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

camente corresponde al vector de gravedad corregido menos la aceleración lineal, tal que

$$GIA = G_{\text{corregido}} - A_{\text{lineal}} \quad (2.1)$$

por lo tanto, para conocer la aceleración lineal (éste es el objetivo del sensor) a partir de la GIA, se debe conocer el vector de gravedad corregido, de la siguiente manera

$$A_{\text{lineal}} = G_{\text{corregido}} - GIA \quad (2.2)$$

Para que un individuo descifre su vector de gravedad corregido, debe conocer la orientación de su cabeza con respecto a la gravedad, lo que viene dado por

$$G_{\text{corregido}} = G \times \Omega \quad (2.3)$$

en donde  $\Omega$  es la velocidad angular y  $G$  es la gravedad.



## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

Es evidente entonces que el problema de diferenciar entre inclinación y traslación (que ha sido llamado *ambigüedad gravito-inercial*) no puede ser resuelto sin la información de otros órganos sensitivos.

Esta información adicional que se requiere para resolver la ambigüedad gravito-inercial se encuentra fácilmente disponible gracias a la información canalicular. Por ejemplo: una inclinación de la cabeza producirá la activación de los canales semicirculares, pero una traslación lineal no la producirá.

Por lo tanto una inclinación puede ser diferenciada de una traslación considerando la información canalicular al mismo tiempo que la información otolítica.

Realizando una lectura continua de la información canalicular es posible tener un seguimiento de la orientación de la cabeza con respecto a la gravedad en tiempo real. La capacidad

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

de seguimiento continuo de la inclinación cefálica en el tiempo es, por lo tanto, de suma importancia para poder determinar la aceleración lineal y corregir la ambigüedad gravito-inercial. El proceso que lleva a cabo este seguimiento ha sido denominado *Estimador de inclinación*, y estaría definido por

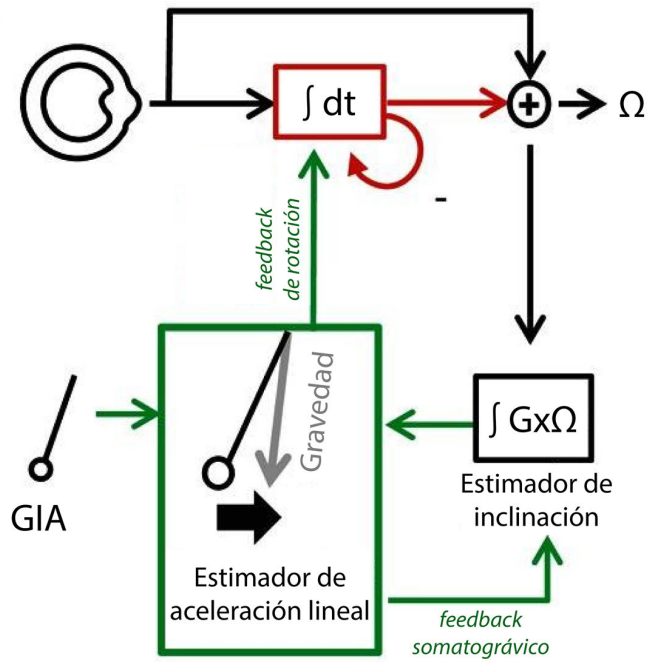
$$\begin{aligned} \int G_{\text{corregido}} &= \int G \times \Omega \\ \text{Estimador de inclinación} &= \int G \times \Omega \end{aligned} \quad (2.4)$$

Nótese que, si se produce una rotación horizontal, el resultado de esta ecuación sería 0, ya que una rotación horizontal no afecta a la inclinación de la cabeza.

Este estimador de inclinación es considerado un segundo modelo interno, que interactúa con el VSM para proveerse mutuamente de información, de la manera que está esquematizada en la Figura 12.

A modo de ejemplo, supongamos nuevamente un experimento: someteremos a la cabeza a una inclinación que durará 1

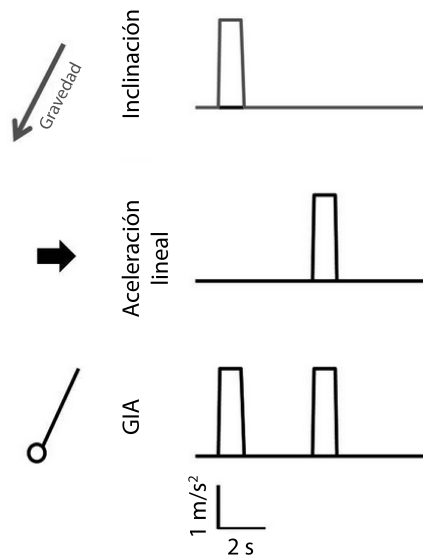
### 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos



*Figura 12: Modelo de procesamiento de información canalicular y otolítica.*

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

segundo y luego a una traslación que también durará 1 segundo. En este experimento ambos estímulos producirán la misma variación de la GIA, tal como se observa en la Figura 13.



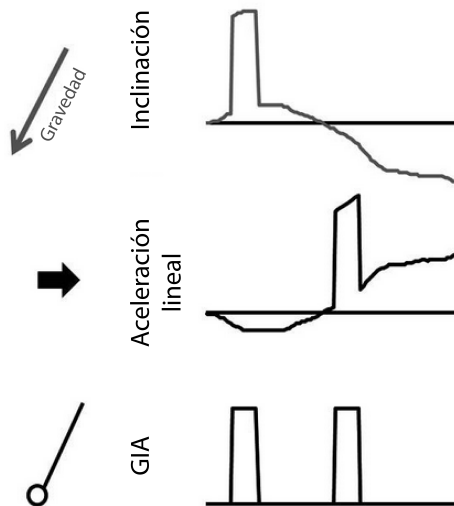
*Figura 13: Efectos de la inclinación y la aceleración lineal sobre la Aceleración gravito-inercial.*

En adición a este conflicto de discriminación, aquí también se produce el problema de la acumulación de ruido biológico.

## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

La simple integración de la señal  $G \times \Omega$  está sujeta a la acumulación de ruido, y por lo tanto causará que la estimación de inclinación, y por consiguiente, la estimación de la aceleración lineal, acumulen error y se desvíen del valor real (como ocurre en las estimaciones de inclinación y aceleración de la Figura 14).



**Figura 14:** Acumulación de ruido en el estimador de inclinación y en el estimador de aceleración.

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

Este problema se resuelve de la misma manera en la cual se ha resuelto la acumulación de ruido en el VSM: añadiendo un mecanismo de fuga que continuamente dirija la estimación de inclinación hacia la GIA.

Este mecanismo de fuga, o más correctamente, de ajuste, ha sido llamado *feedback somatográvico* (12) (puede verse esquematizado en el modelo de la Figura 12, representado por líneas verdes). Este bucle logra contrarrestar eficientemente la acumulación de error en la estimación de inclinación.

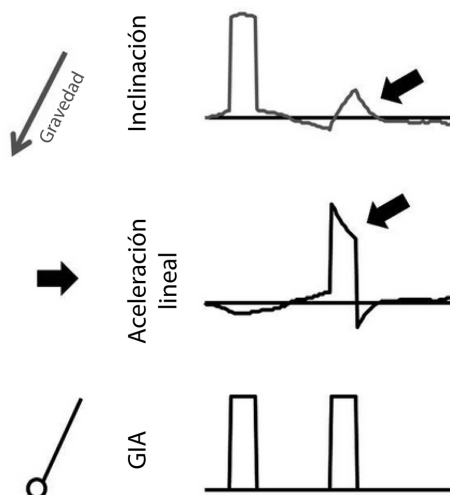
Al igual que lo que ocurría en el VSM, en estos estimadores la presencia de un mecanismo de fuga tiene un costo: durante traslaciones prolongadas, la estimación de inclinación se incrementa progresivamente a medida que la estimación de gravedad se acerca a la GIA. Esto causa que durante traslaciones prolongadas ocurra una subestimación de la traslación, al tiempo que se percibe una falsa ilusión de inclinación.

Este fenómeno ha sido llamado *ilusión somatográvica* (13) y

## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

ha podido ser observada en traslaciones a partir de 1 segundo de duración (como se indica con flechas en la Figura 15), apoyado por resultados experimentales que comunican nistagmo torsional (14) y percepción subjetiva de inclinación (15) durante traslaciones prolongadas.



*Figura 15: Fuga (feedback somatogravico) en el estimador de inclinación y en el estimador de aceleración.*

A pesar del inconveniente de confundir traslaciones como si éstas fueran una inclinación, este mecanismo existe debido a

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

que en condiciones naturales el resultado tiende a ser beneficioso: el feedback somatográvico asegura que la estimación de gravedad no se desvíe debido a la acumulación de ruido. Este mecanismo está mejor preparado para experimentar traslaciones breves al costo de perder precisión durante traslaciones prolongadas, que son menos comunes en la vida diaria de los seres humanos.

Esta preferencia de precisión por cierto espectro de traslaciones es lo que se conoce como *segregación frecuencial de Paige* (16). Nótese que la utilidad de este filtro no es la diferenciación entre inclinación y traslación, sino la de mejorar la precisión de las estimaciones de traslación en frecuencias medias y altas, a expensas de verse afectado por ilusión somatográvica durante las, menos comunes, traslaciones de baja frecuencia.

A pesar de que el feedback somatográvico es capaz de disminuir el error acumulado por ruido, aún existe otro riesgo que requiere ser controlado. Si la estimación de velocidad angular



## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

$\Omega$  (el estimador de inclinación precisa de esta información) es incorrecta, entonces el estimador de inclinación generará también estimaciones incorrectas. Los errores en la información de rotación no son inhabituales, especialmente por los errores que induce la inversión de la señal canalicular por la inercia de la endolinfa, y que son parcialmente corregidos por los mecanismos de control del VSM (como ya se ha esquematizado en la Figura 6). Cuando estos errores ocurren, es más eficiente que se corrija la misma estimación de rotación que intentar corregir la estimación de inclinación por medio del feedback somatográvico. Esto se realiza a través de un nuevo mecanismo de feedback que actúa directamente en el VSM, y que ha sido llamado *feedback de rotación*.

El feedback de rotación es una señal de velocidad angular virtual, que es transmitida al VSM para corregir la estimación de inclinación, y como consecuencia, acercarla a la señal otolítica (GIA).

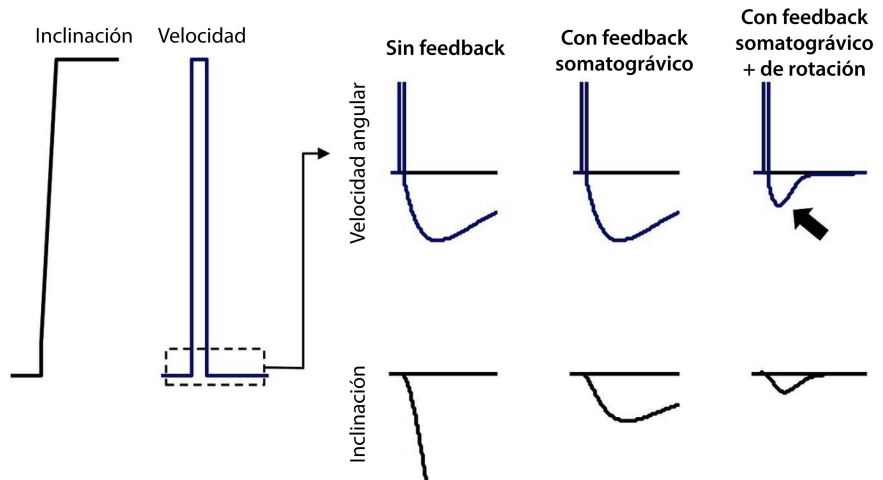
## **2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR**

Si sólo dispusiéramos de feedback somatográmico seríamos capaces de corregir la estimación de inclinación pero no la estimación de velocidad angular. Sin embargo, en presencia de ambos feedbacks, es posible corregir tanto la estimación de inclinación como la estimación de velocidad angular (como se observa en los gráficos de la Figura 16). El feedback de rotación hacia el VSM permite una estimación más precisa de la velocidad angular, gracias a la información otolítica (como está indicado con la flecha en la Figura 16).

En condiciones normales, en un sujeto actuarán de forma simultánea el feedback de rotación y el feedback somatográmico.

El funcionamiento del feedback de rotación puede ser entendido con el siguiente ejemplo: cuando un sujeto rota desde decúbito supino hasta bipedestación (como lo hacemos diariamente al levantarnos de la cama), esta rotación es lo suficientemente fuerte para inducir un efecto post-rotatorio causado por

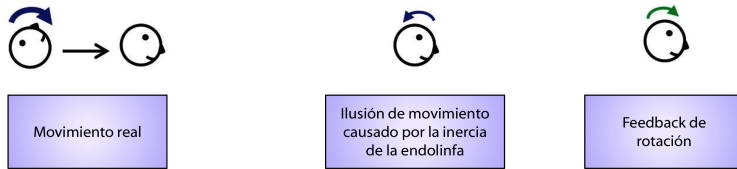
## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos



*Figura 16: Estimación de velocidad angular en presencia de feedback somatográmico y de feedback de rotación.*

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

---



*Figura 17: Efecto post-rotatorio.*

la endolinfa (esquematisado en la Figura 17).

Esta señal canalicular errónea, que indicará una rotación hacia atrás, perturbará la estimación de inclinación. Sin corrección, esta estimación de inclinación errónea causaría desorientación. El feedback somatográfico es capaz de contrarrestar parcialmente este efecto, pero una estimación de inclinación errónea persistirá mientras siga existiendo este error canalicular (lo que se verá empeorado debido a la tendencia del VSM de prolongar las señales canaliculares). Sin embargo, debido al conflicto entre la estimación de inclinación y la GIA, el feedback de rotación proveerá de una señal de rotación virtual al VSM, permitiéndole reducir el error.

Nótese que la influencia del feedback de rotación sobre el

### 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

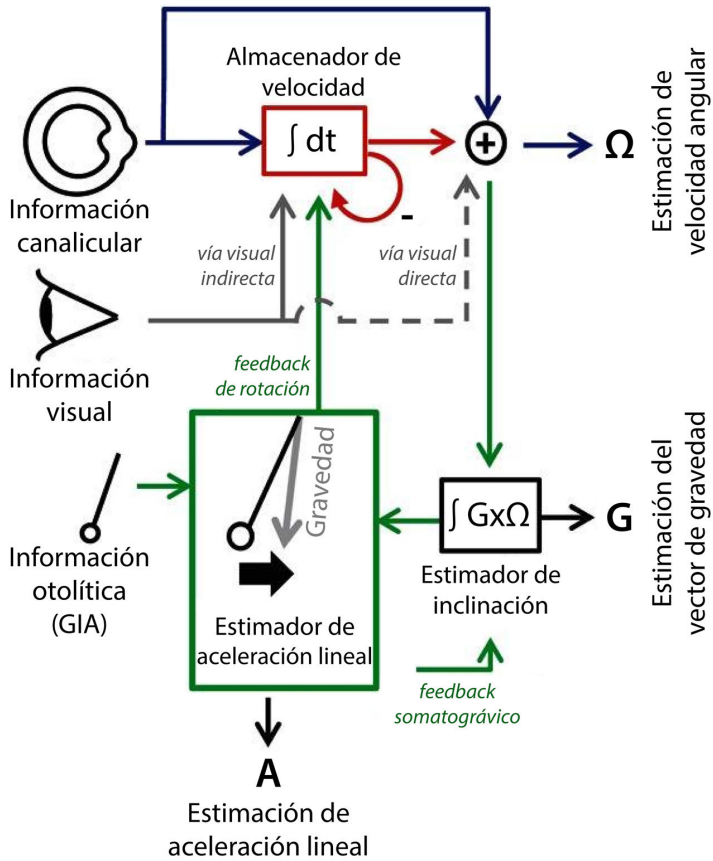
---

VSM es similar a la influencia de la información visual. La señal de rotación virtual también es continuamente actualizada (a través del feedback de rotación) y en consecuencia, el valor exacto de la fuga (medido como la constante de tiempo del VSM en oscuridad) se vuelve insignificante.

La contribución de este feedback reduce la constante de tiempo del VSM durante las rotaciones (17), ya que no existe una necesidad funcional de prolongar la constante de tiempo, sino más bien de realizar el ajuste correcto (sea este ajuste una prolongación o una reducción).

Tomando en cuenta todos los elementos explicados hasta aquí, un modelo completo de la interacción de estos integradores sería el de la Figura 18.

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR



*Figura 18: Modelo completo de procesamiento de información vestibular.*

## 2.3 Información de inercia procedente de los órganos otolíticos

---

En conclusión, las fuentes de información vestibular son procesadas para lograr la estabilización de la mirada, evitar ilusiones y mantener el equilibrio. Debido a las limitaciones de los sensores periféricos, existen dos integradores centrales que posibilitan la correcta valoración de la información que ellos proveen:

- El Mecanismo Almacenador de Velocidad (VSM), que utiliza la información canalicular, la visual (a través de la vía indirecta) y la otolítica (a través del feedback de rotación) para estimar la velocidad angular.
- El estimador de inclinación, que utiliza la información otolítica (a través del feedback somatográfico) y canalicular (a través de la

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

estimación de velocidad angular) para estimar un vector de gravedad corregido en tiempo real.

Este modelo completo está basado en los tres modelos existentes. Construido sobre el simple modelo de Raphan y Cohen, se ha añadido la participación de los órganos otolíticos descrita en el modelo de Oman y Merfeld, y finalmente describe el manejo del ruido de señal que ha sido descrito por el modelo de Laurens. Teniendo estos conceptos claros y actualizados acerca del funcionamiento de este sistema, será posible interpretar los resultados de esta Tesis Doctoral bajo un punto de vista fisiológico.



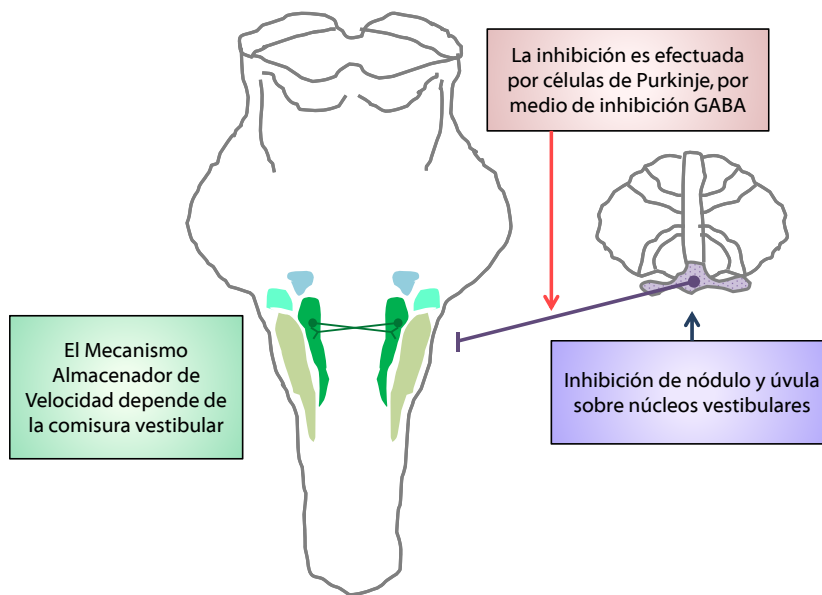
## 2.4. Localización anatómica de Mecanismo Almacenador de Velocidad

Como se ha descrito en importantes publicaciones acerca del estudio morfofisiológico del VSM, la comisura vestibular (fibras que conectan los núcleos vestibulares) tiene un papel fundamental en la función del Almacenador. Si la comisura es seccionada, el almacenamiento de velocidad resulta abolido (18, 19), presumiblemente debido a que la interrupción de las vías que conectan las porciones centrales de ambos Núcleos Vestibulares Mediales aboliría el VSM.

El OKAN, el OVAR (ajuste del plano del nistagmo provocado por rotaciones en un plano inclinado) y el VOR post-rotatorio también desaparecen tras la sección de la comisura vestibular (20).

Aunque el almacenamiento de velocidad se logra gracias a conexiones centrales, el VSM depende de la descarga tónica

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR



*Figura 19: Situación del VSM en el troncoencéfalo, y su inhibición por cerebelo caudal.*

## 2.4 Localización anatómica de Mecanismo Almacenador de Velocidad

---

de los nervios vestibulares. Así, la sección de uno de los nervios vestibulares acorta la constante de tiempo del VOR post-rotatorio (21). Y dado que la información optokinética es procesada también en el VSM, la sección bilateral de los nervios vestibulares provoca abolición del OKAN (22).

La fijación visual es conocida por provocar una descarga e incluso llegar a anular la acumulación de información dentro del VSM (10, 23).

Al contrario, la ablación del nódulo y úvula del cerebelo maximiza descontroladamente el almacenamiento de velocidad (24, 25), de manera que se produce un fenómeno de nistagmo persistente que invierte de dirección de forma cíclica, entidad que ha sido llamada Nistagmo Periódico Alternante (26). Véase Figura 20<sup>3</sup>.

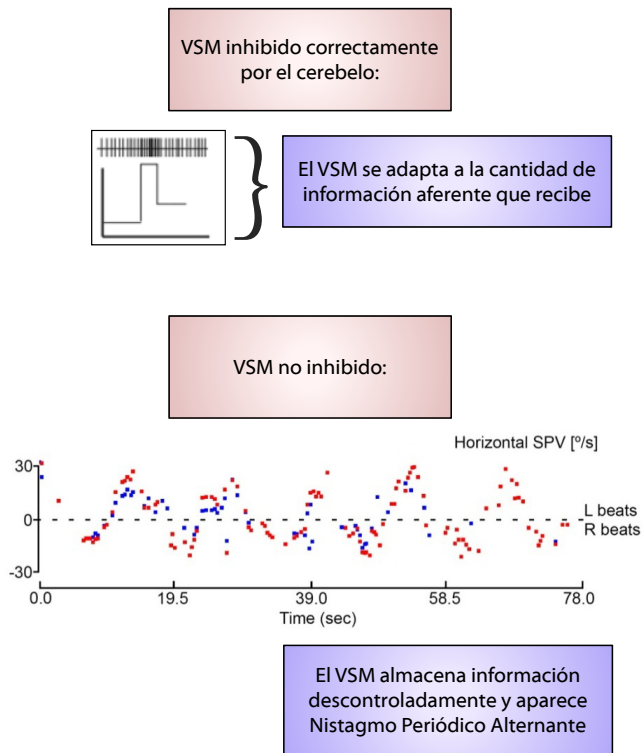
La estimulación de nódulo y úvula ventral es capaz de provocar la descarga del VSM (27), al igual que el uso de Baclofeno

---

<sup>3</sup>Figura realizada con el registro de un sujeto con Nistagmo Periódico Alternante estudiado durante la realización de esta Tesis Doctoral.

## 2. ALMACENAMIENTO DE VELOCIDAD VESTIBULAR

---



*Figura 20: Adaptación normal del VSM versus Nistagmo Periódico Alternante.*

## **2.4 Localización anatómica de Mecanismo Almacenador de Velocidad**

---

(28), ya que este fármaco imita la actividad GABAérgica inhibitoria de las células de Purkinje de nódulo y úvula sobre los núcleos vestibulares.



# 3

## Enfermedad de Ménière

La Enfermedad de Ménière (*Meniere's Disease*, EM) es una enfermedad que, hasta el momento, se cree que es el resultado de una incorrecta homeostasis de fluidos e iones en el oído interno (tanto del laberinto anterior como del posterior). Lleva este nombre en honor al médico francés Prosper Ménière, quién fue el primero en sugerir que una afectación del oído interno podía ser la causa de un síndrome caracterizado por vértigo recurrente, hipoacusia y acúfenos (29).

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

#### 3.0.1. Breve historia de la investigación en EM

Prosper Ménière tiene el crédito de haber redactado detalladamente los síntomas de la enfermedad, que hoy lleva su apellido, y haberlos atribuido correctamente a un trastorno del oído interno (30); hasta ese momento el vértigo era considerado un síntoma derivado de alteraciones del Sistema Nervioso Central, específicamente una condición conocida en aquellos tiempos como *congestión cerebral apoplectiforme*.

Durante su último año de vida Ménière presentó su hipótesis a la Academia de Medicina de París, pero obtuvo poca credibilidad, por lo que durante ese año (1861) publicó una serie de casos con evidencia a favor de su hipótesis. Uno de estos casos incluía la disección post-mortem del hueso temporal de una paciente con la triada sintomática y que presentaba cambios patológicos en oído interno, sin hallar lesiones en encéfalo ni médula espinal (31).



---

Años después de su muerte sus descripciones comenzaron a ser consideradas. Jean-Martin Charcot comenzó a utilizar el término *Enfermedad de Ménière* y en 1874 propuso que la disfunción vestibular provocada por esta enfermedad podría eliminarse por medio de la sección del VIII par craneal. Sin embargo no fue hasta 1904 cuando Parry *et al* publican el primer caso de neurectomía de VIII par craneal en un sujeto con EM (32), realizando un abordaje a través de fosa cerebral media. Esta vía de abordaje se acompañaba de alta morbilidad y mortalidad, hasta que en el año 1928 Dandy *et al* refinan la técnica proponiendo un abordaje a través de fosa posterior (33), logrando menos complicaciones.

En 1927, Stacy Guild comienza a investigar la hidrodinámica laberíntica, al describir la migración de sales metálicas, inyectadas en la endolinfa coclear, hacia el saco endolinfático (34). Con estos resultados postula la Teoría del flujo endolinfático longitudinal, proponiendo que la endolinfa es producida en el conducto coclear (scala media) del laberinto anterior, fluye a

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

través del ductus reuniens hacia el sáculo, y finalmente alcanza el saco endolinfático a través del conducto endolinfático donde ocurriría la reabsorción.

Ese mismo año George Portmann postula que podría utilizarse la descompresión del saco endolinfático como tratamiento para la EM (35), al postular que sería una situación análoga al glaucoma ocular. Desde sus inicios este procedimiento ha despertado controversias acerca de las implicaciones que puede tener en la fisiopatología de la EM.

La Teoría del flujo endolinfático longitudinal condujo a intentos de crear un modelo animal de hidrops endolinfático por medio de la obliteración del saco endolinfático. Los primeros intentos de Lindsay *et al* obliterando el saco endolinfático en monos en 1947 (36) y luego en gatos en 1952 (37) no lograron reproducir el hidrops. Sin embargo, en 1965, Kimura *et al* finalmente logran crear un modelo animal de hidrops endolinfático en conejillos de indias utilizando la misma técnica de oblitera-

### 3.1 Características histopatológicas de la EM

---

ción del saco endolinfático (38). Este descubrimiento ha permitido el uso de este hidrops endolinfático experimental como herramienta para investigar la EM.

### 3.1. Características histopatológicas de la EM

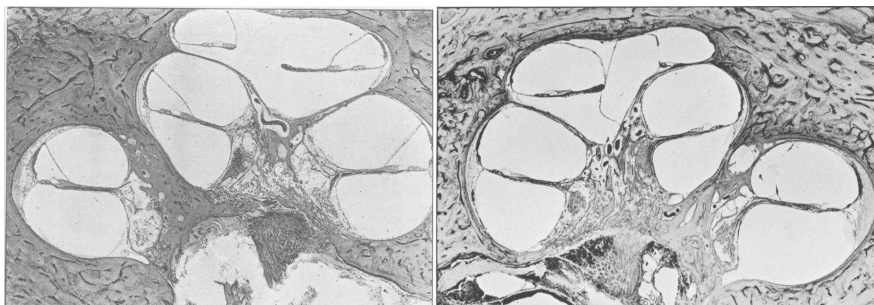
En el año 1938 se describen por primera vez los cambios histopatológicos de la EM (39). Hallpike y Cairns obtuvieron fotografías de observaciones microscópicas<sup>4</sup> donde observan dilatación del laberinto membranoso, condición a la que llamaron *hydrops labyrinthi* (véase una reproducción de la fotografía original en la Figura 21). También fueron capaces de observar cambios degenerativos en el órgano de Corti (Figura 22), desprendimiento de la membrana otolítica con degeneración de su

---

<sup>4</sup>Fotografías 21, 22, 23 y 24 con Copyright perteneciente a *PubMed Central*. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 65.

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---



*Figura 21: Cóclea normal y cóclea de sujeto con EM.*

epitelio sensitivo (Figura 23) y degeneración del epitelio sensitivo de las crestas ampulares (Figura 24).

La característica más notable de las preparaciones histológicas de sujetos con EM es la dilatación del laberinto membranoso, con un aumento del volumen de la endolinfa con respecto a la perilinfa, una condición que ha sido llamada *hidrops endolinfático*. Éste no necesariamente produciría manifestaciones clínicas. Se ha descrito hidrops endolinfático en preparaciones histológicas de sujetos que nunca habían presentado síntomas clínicos de EM (40). Sin embargo, en todos los sujetos con EM se ha encontrado hidrops endolinfático al realizar preparacio-

### 3.1 Características histopatológicas de la EM

---



*Figura 22: Órgano de Corti de sujeto con EM.*



*Figura 23: Órgano otolítico de sujeto con EM.*

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---



*Figura 24: Cresta ampular de sujeto con EM.*

nes histológicas de sus huesos temporales (41).

Los cambios comenzarían en el conducto coclear y el sáculo, pero a medida que la enfermedad progresa acaba involucrando a todo el espacio endolinfático; esta afectación puede ir desde leve dilatación hasta el contacto completo del laberinto membranoso con el laberinto óseo (42).

Por definición, la EM debe ser un hidrops endolinfático **idiopático**. El hidrops endolinfático también puede ser causado por

### 3.1 Características histopatológicas de la EM

---

una serie de procesos patológicos, lo que es denominado hidrops endolinfático secundario. No es infrecuente que el hidrops endolinfático se asocie con patologías inflamatorias, congénitas o tumorales (43), como se presenta en la Tabla 1.

No hay consenso acerca de la causa de la acumulación de líquido en el espacio endolinfático en la EM. Existen múltiples hipótesis, pero ninguna de ellas ha sido completamente demostrada. Esta falta de consenso acerca de la etiología de la EM podría ser el reflejo de una heterogeneidad clínica y genética (44). Las etiologías propuestas incluyen:

- **Hipoplasia del acueducto vestibular:** se ha descrito una apertura ósea externa significativamente menor en sujetos con EM (45).
- **Bloqueo del conducto o saco endolinfático:** se postula una alteración de la reabsorción de endolinfa a nivel del

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

---

#### Causas de Hidrops endolinfático secundario\*

\*confirmados en autopsia

---

Trauma acústico  
Enfermedad autoinmune de oído interno  
Otitis media crónica  
Síndrome de Cogan  
Tumores de saco endolinfático  
Fenestración de la cápsula ótica  
Histiocitosis de células de Langerhans  
Infiltración leucémica  
Displasias tipo Mondini  
Otosclerosis  
Enfermedad de Paget  
Laberintitis serosa  
Laberintitis viral  
Trauma quirúrgico a oído interno  
Sífilis  
Trauma craneal o de hueso temporal

---

**Tabla 1:** Causas de Hidrops endolinfático secundario.



### 3.1 Características histopatológicas de la EM

---

saco endolinfático. Se ha logrado reproducir experimentalmente hidrops endolinfático en conejillos de indias tras bloquear la entrada al saco endolinfático (46).

- **Mecanismos inmunológicos:** se ha observado que más del 50% de los sujetos con EM presentan aumento de los complejos inmunes circulantes (47) y una disminución de las inmunoglobulinas IgA (48), además un 10% de ellos presenta IgG reactiva contra saco endolinfático (49). Además existe una mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes en sujetos con EM, en particular de Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y Espondilítis Anquilosante (50).
- **Predisposición genética:** entre un 8 y un 15% de los sujetos con EM presentan un patrón de herencia autosómica dominante (51), que presentan aparición cada vez más precoz y más severa con sucesivas generaciones (52). En algunas familias con EM de herencia dominante se han

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

identificado mutaciones en los genes FAM136A y DTNA, que pueden ser candidatos a explicar la EM familiar (53).

- **Causa viral:** aunque se ha propuesto una etiología viral, específicamente a la familia de virus herpes (54), no ha sido posible detectar ADN viral en saco endolinfático de sujetos con EM (55).
- **Causa vascular:** debido a que la migraña es más frecuente en sujetos con EM (56 %) que en controles (25 %) se ha postulado una etiología vascular común (56).
- **Teoría de la *ruptura*:** un hallazgo habitual es la presencia de rupturas en el laberinto membranoso de sujetos con EM (57), aunque es debatible su frecuencia debido que podrían corresponder a artefactos de la preparación histológica. Se propone que la ruptura del laberinto membranoso durante el hidrops permitiría la salida de endolinfa rica en potasio hacia el espacio perilinfático (58), el resultante desequilibrio hidroelectrolítico despolarizaría

### 3.1 Características histopatológicas de la EM

---

células ciliadas vestibulares y cocleares provocando una hipofunción aguda. Una vez igualadas las presiones, la membrana sería capaz de repararse, se recuperaría el gradiente normal y con ello la función de las células ciliadas. Los cambios hidroelectrolíticos repetitivos llevarían a degeneración de las células ciliadas. Existe evidencia que describe los cambios citológicos de las células ciliadas expuestas a intoxicación con potasio (59), sin embargo la teoría de la ruptura ha sido cuestionada por la imposibilidad de reproducirla en modelos animales (60).

En el epitelio sensitivo del laberinto membranoso, el hidrops endolinfático inicial produce alteraciones de células ciliadas en organos vestibulares y en órgano de Corti incipientes, y que afectan principalmente células ciliadas de tonos graves (61). A medida que el hidrops progresa a estados avanzados se produce un daño considerable que afecta a células ciliadas y a células de soporte (62).

## 3.2. Hallazgos clínicos

La EM provoca tanto vértigo episódico como hipoacusia neurosensorial, ambos síntomas relacionados con la afectación del laberinto posterior y anterior, respectivamente. Estos síntomas son inicialmente episódicos, con periodos de remisión y periodos de crisis. Con el progreso de la enfermedad se produce progresivamente la pérdida de células ciliadas sensitivas y, en consecuencia, se instaura hipoacusia e hipofunción vestibular permanentes, lo que hará disminuir la frecuencia de crisis de vértigo.

Las crisis de vértigo son descritas como una sensación de giro o de oscilación, suelen asociar síntomas neurovegetativos como náuseas y vómitos, y duran desde 20 minutos hasta 24 horas (63).

La hipoacusia es de tipo neurosensorial y habitualmente fluctuante, que inicialmente suele afectar a las frecuencias graves. Acaba por involucrar a todas las frecuencias en un periodo

### 3.2 Hallazgos clínicos

---

de 8 a 10 años de evolución de la enfermedad. Otro síntoma frecuente es la sensación de taponamiento ótico previo a la crisis o coincidiendo con la misma (63). Los acúfenos típicamente son de tonos bajos (como el ruido de un motor).

El curso de la EM es variable. Algunos sujetos presentan principalmente síntomas auditivos e hipoacusia con pocos síntomas vestibulares, otros casos presentan frecuentes crisis de vértigo y sólo leves síntomas auditivos, en tanto que otros manifestarán síntomas auditivos y vestibulares en similar medida. Aproximadamente 2/3 de los sujetos presentan crisis de vértigo en racimos, mientras que el resto tienen crisis esporádicas. La frecuencia de las crisis de vértigo es muy alta al inicio de la enfermedad, pero declina con los años hasta que el sujeto alcanza una fase estable libre de crisis de vértigo (64), pero en cambio presentará alteraciones del equilibrio dinámico que se manifestará en una reducción de sus límites de estabilidad (65).

Debido a que no existen pruebas de certeza para el diagnósti-

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

co de EM, se debe recurrir a criterios clínicos para el diagnóstico. Los criterios diagnósticos en uso hasta 2015 habían sido los publicados por la Academia Americana de Otorrinolaringología (*American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, AAO*) (66), y pueden verse en la Tabla 2.

A partir del trabajo conjunto de la Barany Society, the Japan Society for Equilibrium Research, the European Academy of Otology and Neurotology (EAONO), the Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) y la Korean Balance Society se han publicado recientemente los nuevos criterios diagnósticos (67) para la EM definida, que se pueden ver en la Tabla 3.

La hipoacusia es el síntoma de la EM que se puede cuantificar con mayor exactitud, y su evolución suele ser paralela a la evolución de la enfermedad. Por esta razón la AAO ha definido umbrales auditivos para establecer niveles de severidad de la enfermedad (66). Los estadios establecidos para clasificar a

### 3.2 Hallazgos clínicos

Diagnóstico	Criterios
EM posible	Vértigo episódico sin hipoacusia, o Hipoacusia neurosensorial, fluctuante o fija, con inestabilidad pero sin crisis vertiginosas evidentes Otras causas excluidas
EM probable	Un episodio definido de vértigo Hipoacusia audiométricamente documentada en al menos una ocasión Acúfeno o plenitud ótica en el oído afecto Otras causas excluidas
EM definida	Dos o más episodios de vértigo de al menos 20 minutos de duración Hipoacusia audiométricamente documentada en al menos una ocasión Acúfeno o plenitud ótica en el oído afecto Otras causas excluidas
EM de certeza	EM definida, más confirmación histopatológica

*Tabla 2: Criterios diagnósticos de la EM.*

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

Diagnóstico	Criterios
EM definida	Dos o más episodios de vértigo espontáneo con una duración entre 20 min y 12 h. Hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas y medias, documentada con audiometría en un oído, definiendo el oído afectado en al menos una ocasión antes, durante o después de uno de los episodios de vértigo. Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud) en el oído afectado. No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas.

*Tabla 3: Nuevos criterios diagnósticos de la EM.*

la EM definitiva son los de la Tabla 4.

### 3.3. Consecuencias de la Enfermedad de Ménière en la función vestibular

La prueba calórica realizada a sujetos con EM en periodos inter-crisis suele resultar normal en sujetos con EM inicial, en tanto que en sujetos con EM avanzada puede resultar en un



### 3.3 Consecuencias de la Enfermedad de Ménière en la función vestibular

Estadio	Umbral audiométrico
	*promedio de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000 Hz.
Estadio 1	$\leq 25$ dB
Estadio 2	26 - 40 dB
Estadio 3	41 - 70 dB
Estadio 4	$>70$ dB

*Tabla 4: Estadios de la EM.*

amplio rango de anomalías que van desde leve a severa paresia canalicular. La explicación más difundida es que esta paresia canalicular es causada por una pérdida de células ciliadas de la cúpula de los canales semicirculares, sin embargo esta explicación no logra dar respuesta a algunos fenómenos tales como: la paresia canalicular fluctuante en sujetos con EM, la disociación entre ganancia del reflejo vestíbulo-ocular (medido en el V-HIT) y la paresia calórica, y la evidencia de pruebas rotacionales que muestran poca reducción e incluso incremento en las ganancias del reflejo vestíbulo-ocular, con una pobre correlación con los resultados de la estimulación calórica (68).

### 3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

---

El grupo de investigación de Halmagyi *et al* ha propuesto que estas discordancias serían explicadas por el aumento del calibre del laberinto membranoso en los canales semicirculares de sujetos con EM, lo que provocaría *disipación hidrostática* durante la estimulación calórica, resultando en respuestas reducidas (69). La expansión del canal lateral causada por el hidrops permitiría la recirculación de endolinfa **dentro** del mismo canal, lo que produciría la disipación de energía y una respuesta reducida frente a estimulación calórica.

No se debe olvidar que esta hipótesis es un complemento que explica la disociación entre prueba calórica y otras pruebas de función vestibular, ya que la pérdida de células ciliadas es un fenómeno comprobado histológicamente y que se produce en todo el laberinto membranoso. Es por esta razón, por ejemplo, que los estadios de la EM se clasifican de acuerdo al umbral auditivo, ya que la pérdida de células ciliadas afecta tanto a la capacidad de percepción auditiva como a la capacidad de percepción vestibular.

# 4

## Schwannoma Vestibular

Los Schwannomas Vestibulares (también conocidos como neurinomas del acústico, schwannomas del acústico o neurilemomas vestibulares) son tumores derivados de células de Schwann que habitualmente aparecen en las *ramas vestibulares* del octavo par craneal. Corresponden al 80~90% de los tumores del ángulo cerebelo-pontino.

## 4. SCHWANNOMA VESTIBULAR

---

### 4.1. Generalidades

#### 4.1.1. Epidemiología

La incidencia de los schwannomas vestibulares parece estar en aumento, debido en parte al diagnóstico incidental por el aumento del uso de técnicas de imagen (TC y RM). Un estudio retrospectivo de 46.000 imágenes de RM identificó una prevalencia de 0,02 % de schwannomas vestibulares no diagnosticados previamente (70).

La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 50 años (71). Suele ser unilateral en más del 90 % de los casos (72), siendo la afectación bilateral principalmente limitada a sujetos que padecen neurofibromatosis tipo 2 (73).

#### 4.1.2. Patogénesis

Estudios en sujetos con neurofibromatosis tipo 2 han identificado la alteración del gen *neurofibromin 2*, localizado en el cro-

mosoma 22. Este gen produce merlina, una proteína de membrana que actúa como supresor de tumores. La supresión bialélica de este gen se ha encontrado en la mayoría de los schwannomas vestibulares esporádicos (74).

Otros factores de riesgo que han sido asociados a la aparición de schwannomas vestibulares en estudios epidemiológicos son los siguientes:

- **Exposición a ruido:** ha sido asociado a un aumento del riesgo de desarrollar schwannomas vestibulares en dos estudios de casos y controles (72, 75). Observaciones experimentales en animales expuestos a daño celular por trauma acústico y su posterior proceso de reparación celular apoyan la plausibilidad biológica de esta asociación (76).
- **Exposición a dosis bajas de radiación en la infancia:** la irradiación de cabeza y cuello por condiciones benignas,

#### 4. SCHWANNOMA VESTIBULAR

---

se asocia con un incremento del riesgo de desarrollar schwannomas vestibulares (77). Aunque se ha descrito que el período de latencia puede ir desde 20 hasta 55 años tras la exposición (78).

- **Antecedente de adenoma paratiroideo:** historia personal de adenoma paratiroideo se asocia con mayor incidencia de schwannomas vestibulares (79), aunque no existe una causa clara para esta asociación.

#### **Histopatología**

Los schwannomas vestibulares son tumores dependientes de células de Schwann. Histológicamente son muy similares a cualquier otro schwannoma periférico que podría desarrollarse en otro lugar del cuerpo. Afectan con igual frecuencia a la rama superior e inferior del nervio vestibular, pero muy raramente afectarían al nervio coclear.

Bajo visión microscópica se observarán zonas de celularidad densa alternadas con zonas de celularidad escasa, que han sido llamadas áreas Antoni A y Antoni B, respectivamente, y que son características de los schwannomas vestibulares. El estudio inmunohistoquímico es positivo para proteína S100 tanto en las formas benignas como en las malignas, aunque la degeneración maligna es extremadamente rara para este tumor.

### 4.1.3. Hallazgos clínicos

La presentación clínica de estos tumores ha sido descrita por una serie de 1.000 pacientes tratados en una única institución (80), y pueden corresponder a síntomas secundarios a compromiso de nervios craneales, compresión cerebelosa o a progresión tumoral:

- **Nervio vestibular:** el síntoma descrito más común (63% de los sujetos) es la inestabilidad de la marcha, leve a moderada, y a menudo fluctuante en severidad. Crisis de

#### 4. SCHWANNOMA VESTIBULAR

---

vértigo son raras, debido al crecimiento lento del tumor, que causa asimetrías vestibulares graduales.

- **Nervio coclear:** hipoacusia neurosensorial frecuentemente crónica con una duración media de 4 años, presente en un 95 % de los sujetos; aunque en ocasiones la forma de presentación puede ser una hipoacusia súbita (un 3 % de las hipoacusias súbitas son causadas por un tumor retrococlear (81)). Los acúfenos están presentes en un 63 % de los sujetos, y es más frecuente en sujetos sin hipoacusia.
- **Nervio trigémino:** sólo un 17 % de los sujetos reporta síntomas trigeminales, como parestesias faciales, hipoestesia o dolor. Por lo general aparecen mucho después de que han aparecido los síntomas cocleares y vestibulares.
- **Nervio facial:** síntomas de nervio facial como paresia o alteraciones del gusto sólo se han observado en un 6 % de los sujetos.



- **Progresión tumoral:** tumores muy grandes pueden presentar síntomas por presión sobre estructuras de fosa posterior (troncoencéfalo y cerebelo) provocando ataxia. Casos no tratados pueden acabar presentando herniación cerebelosa, hidrocefalia o muerte.

### 4.1.4. Diagnóstico

La presencia de un schwannoma vestibular, a menudo, es sospechado por la aparición de una hipoacusia neurosensorial asimétrica.

De todas las lesiones de fosa posterior, que se encuentran en sujetos a los que se les realiza una prueba de imagen debido a hipoacusia neurosensorial asimétrica, un 80~90 % será un schwannoma vestibular. La segunda lesión encontrada es meningioma, que representa un 4~10 % de los casos. Otras lesiones menos frecuentes son: schwannoma de nervio facial, gliomas, quistes de colesterol, colesteatomas, aneurismas y metástasis.

#### 4. SCHWANNOMA VESTIBULAR

---

Pocos elementos del examen físico pueden aportar información, una acimetría de Rinne y Weber puede sugerir la presencia de hipoacusia neurosensorial; una disminución del reflejo corneal o hipoestesia de la cara pueden sugerir compromiso de V y VII par craneal. Las pruebas de equilibrio habituales, como Romberg, suelen ser normales.

La audiometría es el mejor test de screening para este caso (sólo se ha descrito un 5 % de normoacusia en sujetos con un schwannoma vestibular). La audiometría tonal mostrará típicamente una hipoacusia neurosensorial asimétrica que suele ser mayor en frecuencias agudas, pero el grado de pérdida auditiva no se correlaciona con el tamaño tumoral. La pérdida de discriminación auditiva en la audiometría vocal suele ser muy marcada, y desproporcionada con respecto a la pérdida en la audiometría tonal.

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (*brainstem-evoked response audiometry*, BERA) pueden ser utilizados cuan-

do hay dudas con respecto a la asimetría encontrada en la audiometría tonal. Los resultados mostrarán un retraso en el tiempo de conducción nerviosa del lado afectado. Esta prueba mostrará alteraciones en 90~95 % de los casos, sin embargo la tasa de falsos negativos, cuando el tumor es muy pequeño, puede llegar hasta un 30 %, y alcanzar hasta un 10 % de falsos positivos (82).

Las pruebas vestibulares tienen limitada utilidad como screening, pero si son realizadas, puede observarse una hipofunción vestibular del lado afectado.

El procedimiento diagnóstico de elección es la Resonancia Magnética (véase Figura 25 que corresponde a uno de los sujetos estudiados en esta Tesis), que es capaz de detectar tumores de incluso 1~2 mm de diámetro (83). Cuando la sospecha es alta, se debe indicar una RM con contraste de gadolinio, que incluya cortes finos a nivel del conducto auditivo interno. Sólo en casos en que el sujeto no sea capaz de tolerar una RM, se

## **4. SCHWANNOMA VESTIBULAR**

---

puede optar por una TC con contraste, siempre teniendo en mente que la resolución de esta última es menor para lesiones de fosa posterior.

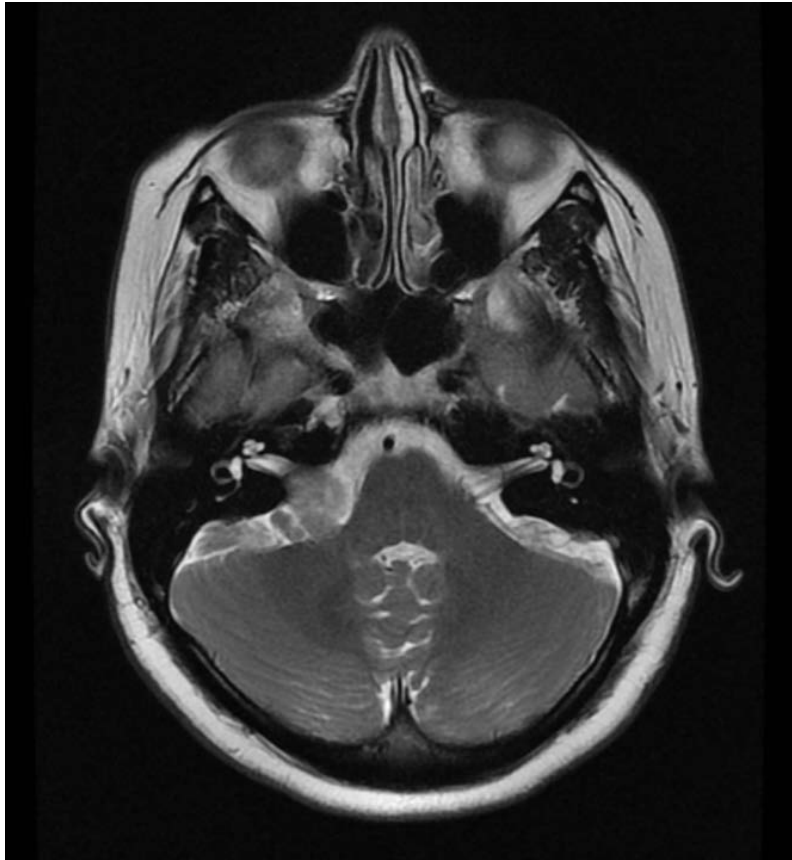
### **4.2. Tratamiento**

Existen tres conductas posibles luego de diagnosticar un schwannoma vestibular: cirugía, radioterapia, u observación.

#### **4.2.1. Tratamiento con Cirugía**

Existen tres vías de abordaje quirúrgico estandarizadas, y la elección de cuál de ellas se utilizará depende, entre otros factores, del tamaño tumoral y si se busca conservar la audición.

- Abordaje translaberíntico: se recomienda para schwannomas vestibulares mayores a 30 mm, o de menor tamaño cuando no se busca conservar la audición.



*Figura 25: Schwannoma vestibular en secuencia T2 de una Resonancia Magnética.*

#### **4. SCHWANNOMA VESTIBULAR**

---

- Abordaje por fosa media: es adecuada para tumores pequeños, menores a 15 mm, cuando se intenta conservar la audición.
- Abordaje retromastoideo suboccipital (retrosigmoideo): puede ser utilizado con cualquier tamaño tumoral, y con o sin el objetivo de conservar la audición.

La exéresis completa del tumor se logra en la gran mayoría de los sujetos (97~99% de los sujetos) y es rara la recidiva cuando la exéresis ha sido completa (84). Sin embargo el resultado es menos favorable en los casos en que se realiza una exéresis subtotal (con el objetivo de conservar la continuidad del nervio facial o del nervio coclear), en los cuales se ha observado hasta un 15% de crecimiento o recidiva (85).

##### **4.2.2. Tratamiento con Radioterapia**

La tendencia actual, en el tratamiento del Schwannoma vestibular, es a preferir el tratamiento radioterápico. Una cohorte

publicada en el año 2006 (86) no encontró diferencias en el control tumoral entre tratamiento quirúrgico y radioterápico, sin embargo, la radioterapia mostró mayor conservación de la audición, menos incidencia de parálisis facial y mejor calidad de vida que tras el tratamiento quirúrgico.

Las posibles alternativas de tratamiento radioterápico son:

- **Radiocirugía estereotáxica:** utiliza la convergencia de múltiples rayos para concentrar una alta dosis de radiación en el tumor, en una única sesión. Las diferentes formas de aplicar la radiocirugía son: gamma-knife, acelerador lineal, y haz de protones. El sistema gamma-knife concentra los haces de fotones de alrededor de 200 fuentes radioactivas (generalmente Cobalto-60) para que la radiación emitida se concentre en el volumen tumoral, pero la radiación recibida por los tejidos circundantes sea menor. El acelerador lineal utiliza el mismo principio de irradiar

#### 4. SCHWANNOMA VESTIBULAR

---

desde distintos puntos, pero no posee ningún isótopo radioactivo en su interior; genera haces de fotones a partir de colisiones de partículas en su interior, y estos haces se emiten haciendo girar la máquina alrededor de la cabeza del sujeto. En la terapia de protones la máquina también gira alrededor del sujeto y también se utiliza un acelerador, pero esta vez se aceleran protones, que se dirigen hacia el sujeto, y que liberarán la mayor cantidad de su energía en un punto llamado "Bragg Peak"; la localización de este punto es modificable por el operador, y se establece para cada tumor, de esta manera los tejidos adyacentes reciben muy poca energía.

- **Radioterapia estereotáxica:** al igual que en la radiocirugía, utiliza la convergencia de múltiples rayos para concentrar una alta dosis de radiación en el tumor, salvo que en este procedimiento la dosis se fracciona en múltiples sesiones, con el fin de intentar preservar estructuras cer-



### 4.3 Consecuencias del tratamiento en la función vestibular

canas.

## **4.3. Consecuencias del tratamiento en la función vestibular**

Antes de cualquier tipo de intervención, la mera presencia de un schwannoma vestibular puede dañar al nervio vestibular e impedir que la información vestibular llegue a los núcleos vestibulares. Se ha descrito que, de los sujetos con tumores incipientes, un 39 % presentará déficit calórico y un 60 % presentará sacadas correctoras en la maniobra de impulso cefálico. En tanto que, de los sujetos con tumores grandes, un 52 % presentará déficit calórico y un 88 % presentará sacadas correctoras en la maniobra de impulso cefálico (87).

El tratamiento, tanto quirúrgico como con radiocirugía, producen un deterioro de la función vestibular del lado afectado. Se ha descrito que la intervención de tumores menores de

#### **4. SCHWANNOMA VESTIBULAR**

---

20 mm produce un deterioro mayor del 50 % en la respuesta calórica, llegando a producir completa arreflexia vestibular en un 20 % de los sujetos. La pérdida es aún más importante en sujetos con tumores mayores a 20 mm, en donde el deterioro de la respuesta calórica es mayor del 76 %, produciendo completa arreflexia vestibular en 60 % de los sujetos (88).

# 5

## **Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras**

Las neuropatías hereditarias han sido clasificadas de acuerdo a múltiples características, que incluyen entre otras: características clínicas, electrofisiológicas, metabólicas, patrón de herencia y marcadores genéticos. Las neuropatías hereditarias sensitivo-motoras primarias tienen en común que afectan a nervios del sistema nervioso periférico.

## 5. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVO-MOTORAS

---

Estas neuropatías hereditarias históricamente fueron llamadas por epónimos que incluían grupos heterogéneos de enfermedades, por ejemplo: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Dejerine Sottas, etc. Sin embargo tanta heterogeneidad provocaba confusión en el diagnóstico con mucha frecuencia.

No fue hasta 1975, cuando Peter Dyck publica su clasificación (89), que puso orden en este grupo fenotípicamente tan diverso, siendo clasificados de acuerdo a características clínicas y electrofisiológicas. Estas neuropatías fueron divididas en: Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras (*hereditary motor-sensory neuropathies*, HMSN) y Neuropatías hereditarias sensitivo-autonómicas (*hereditary sensory-autonomic neuropathies*, HSAN).

Las HMSN, también conocidas actualmente como enfermedades de Charcot-Marie-Tooth (*Charcot-Marie-Tooth diseases*, CMT), se caracterizan por una pérdida de la integridad axonal en el sistema nervioso periférico, que conduce a paresia muscular y

---

déficits sensitivos.

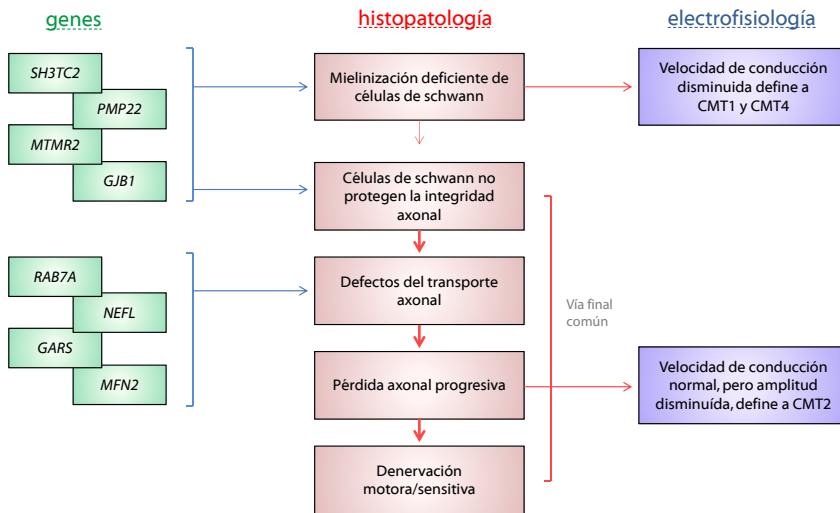
La primera clasificación de Dyck dividía los sujetos con CMT en 7 grupos, sin embargo estudios posteriores demostraron que la clasificación no sería tan simple. La heterogeneidad genética dentro de cada grupo, o la presencia de formas recesivas o ligadas a X se volvió evidente, y requirió múltiples revisiones de esta clasificación.

Debido a que la identificación de genes en las enfermedades CMT continúa, y las clasificaciones han variado consecutivamente a lo largo de los años, para efectos de esta Tesis se utilizará la clasificación de la Tabla 5.

Muchos genes nuevos asociados con CMT1 y con CMT4 han sido identificados recientemente. La idea actual es que un rango de diferentes defectos subcelulares en la célula de Schwann puede causar pérdida axonal, lo que representa la vía final común de todas las HMSN y que es independiente de la desmielinización (90) (véase la Figura 26).

## 5. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVO-MOTORAS

---



*Figura 26: Procesos histopatológicos de las Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.*

---

<b>Tipo</b>	<b>Característica</b>
Formas desmielinizantes	
CMT1	<i>Heredadas de manera dominante</i>
Dejerine-Sottas	<i>Forma severa de inicio en la infancia</i>
CMTX	<i>Herencia ligada a X</i>
CMT4	<i>Heredadas de manera recesiva</i>
Formas axonales	
CMT2	<i>Heredadas de manera dominante</i>

**Tabla 5:** Clasificación de las Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.

Las neuropatías desmielinizantes (CMT1, CMT4, CMTX y Dejerine-Sottas) ocurren a causa de mutaciones en los genes que codifican la expresión de proteínas de la mielina, tales como la proteína 22 de mielina periférica (*peripheral myelin protein 22, PMP22*), la proteína cero de la mielina (*myelin protein zero, MPZ*) o la conexina 32 en el cromosoma X (*gap junction beta 1, GJB1*). En cambio, las neuropatías axonales se deben a mutaciones que afectan el citoesqueleto o el transporte axonal.

## 5. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVO-MOTORAS

---

### 5.0.1. Importancia de las células de Schwann para el axón

El contacto de las células de Schwann con el axón produce efectos muy importantes con su correcto funcionamiento y desarrollo. Este contacto promueve la supervivencia neuronal, la diferenciación, la orientación espacial, además de regular la arquitectura axonal y la distribución de los canales iónicos.

Las células de Schwann están presentes recubriendo todos los axones del sistema nervioso periférico, aunque sólo desarrollarán mielina en función del calibre del axón. Axones de poco calibre sólo están rodeados de células de Schwann que no desarrollan mielina, en cambio axones gruesos están rodeados por células de Schwann que sí la desarrollan. En estos axones mielinizados, las células de Schwann también estarán involucradas en la organización de los nódulos de Ranvier, restringiendo la distribución de los canales de  $\text{Na}^+$  del axón a estos nódulos.



## 5.1 Neuropatías hereditarias desmielinizantes

---

Tanto el nervio coclear como ambas ramas del nervio vestibular poseen células de Schwann formadoras de mielina.

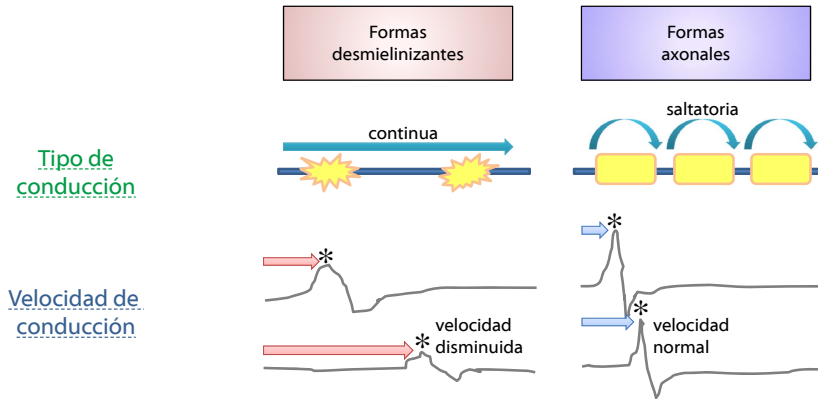
### 5.1. Neuropatías hereditarias desmielinizantes

El rasgo fundamental de las neuropatías CMT desmielinizantes es la marcada disminución de la velocidad de conducción nerviosa (véase Figura 27).

Histopatológicamente es posible observar en este grupo una disminución del número de fibras mielínicas y la presencia de bulbos de cebolla (91), que corresponden a axones rodeados por capas de células de Schwann desmielinizadas y remielinizadas (el axón central comunmente se encuentra desmielinizado o sólo cubierto por una delgada capa de mielina).

## 5. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVO-MOTORAS

---



*Figura 27: Diferencias electrofisiológicas de las Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras.*

Los genes que causan este grupo de enfermedades desmielinizantes es amplio, y hasta el momento más de 35 genes han sido identificados. Sin embargo, una mutación genética específica sólo puede ser encontrada en un 67% de los sujetos estudiados (92). Esto se suma a la dificultad de predecir el fenotipo sólo a partir del gen implicado, ya que algunos genes pueden causar más de un fenotipo específico de CMT. Un resumen de los genes conocidos hasta ahora puede verse en la Tabla 6.

## 5.1 Neuropatías hereditarias desmielinizantes

Enfermedad	Gen
Desmielinizante autosómica dominante	
CMT1A	<i>PMP22</i>
CMT1B	<i>MPZ</i>
CMT1C	<i>LITAF</i>
CMT1D	<i>EGR2</i>
CMT1E	<i>PMP22</i>
CMT1F	<i>NEFL</i>
Desmielinizante forma severa	
Dejerine-Sottas	<i>PMP22, MPZ, GJB1, EGR2, NEFL</i>
Desmielinizante asociado a X	
CMTX1	<i>GJB1</i>
Desmielinizante autosómica recesiva	
CMT4A	<i>GDAP1</i>
CMT4B	<i>MTMR2</i>
CMT4C	<i>SH3TC2</i>
CMT4D	<i>NRDG1</i>
CMT4E	<i>EGR2</i>
CMT4F	<i>PRX</i>
CMT4G	<i>HK1</i>
CMT4H	<i>FGD4</i>
CMT4J	<i>FIG4</i>

**Tabla 6:** Genes implicados en las Neuropatías hereditarias desmielinizantes.

## 5. NEUROPATÍAS HEREDITARIAS SENSITIVO-MOTORAS

---

### 5.2. Neuropatías hereditarias axonales

Las neuropatías hereditarias axonales se caracterizan por una velocidad de conducción normal o levemente reducida (véase Figura 27), pero una importante denervación que se manifiesta como amplitudes reducidas en el electromiograma.

En este grupo también se observa la multiplicidad de fenotipos que puede causar un único gen, y que puede ser causa, incluso, de formas desmielinizantes. Esta relación tan cercana entre fenotipos distintos se explica por la importante función de la mielina para la supervivencia axonal, que ha sido detallada en la Figura 26. El resumen de los genes responsables de las formas axonales puede verse en la Tabla 7.

## 5.2 Neuropatías hereditarias axonales

---

<b>Enfermedad</b>	<b>Gen</b>
Axonal autosómica dominante	
CMT2A	<i>MFN2</i>
CMT2B	<i>Rab7</i>
CMT2C	<i>TRPV4</i>
CMT2D	<i>GARS</i>
CMT2E	<i>NEFL</i>
CMT2F	<i>HSPB1</i>
CMT2I	<i>MPZ</i>
CMT2K	<i>GDAP1</i>
CMT2L	<i>HSPB8</i>
Axonal autosómica recesiva	
AR-CMT2A	<i>LMNA</i>

**Tabla 7:** Genes implicados en las Neuropatías hereditarias axonales.

### **5.3. Consecuencias de la desmielinización en la función vestibular**

Una reciente revisión concluye que el compromiso del nervio vestibular es un hallazgo común y consistente en muchas neuropatías periféricas, de diferentes etiologías (93). La alteración del equilibrio en los sujetos con CMT es causada no solo por la alteración propioceptiva, sino por alteración del nervio vestibular (94) que impide la correcta transmisión de la información vestibular a los núcleos vestibulares.

En particular, en CMT de tipo desmielinizante se ha descrito compromiso de la función vestibular en todos los sujetos, llegando a evidenciarse un 70 % de arreflexia vestibular completa, siendo un hallazgo consistente y que está presente desde etapas tempranas de la enfermedad (95).

# 6

## Estimulación Vestibular Galvánica (GVS)

La primera descripción de la Estimulación Vestibular Galvánica (*Galvanic Vestibular Stimulation, GVS*) se encuentra en la tesis doctoral del fisiólogo checo Johann Evangelista Purkinje (96) de 1823, al descubrir que una corriente galvánica aplicada en la piel detrás de los oídos producía lateropulsión de los sujetos a los cuales estudió. Unos años después, en 1871, el médico alemán Eduard Hitzig (97) realizó diversos experimentos

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

durante la guerra entre Francia y Prusia, entre ellos observó la aparición de nistagmo al aplicar corriente galvánica al cerebro de perros y al de un soldado herido en batalla. Fueron estos dos investigadores quienes describieron los dos principales efectos de la GVS: reflejos vestibulo-espinales y reflejos vestibulo-oculares, respectivamente.

Actualmente existen diferentes formas de estimular (98):

1. **GVS bilateral bipolar:** el estímulo es provocado colocando el ánodo en la piel sobre la apófisis mastoides de un lado y el cátodo en la apófisis mastoides contralateral.
2. **GVS bilateral monopolar:** el estímulo es provocado por electrodos de la misma polaridad en ambas apófisis mastoides y un electrodo de referencia distante.
3. **GVS unilateral monopolar:** el estímulo es provocado por un único electrodo estimulante ubicado sobre una de las



## 6.1 Electrofisiología del nervio vestibular

---

apófisis mastoides, y un electrodo de referencia a distancia.

El tipo de estimulación utilizada en esta Tesis Doctoral es GVS bilateral bipolar, debido a que, de los tres tipos, es la que evoca el reflejo vestibulo-ocular más intenso.

### 6.1. Electrofisiología del nervio vestibular

#### 6.1.1. Frecuencia de descarga de las neuronas aferentes vestibulares

No existen registros de la actividad de las neuronas aferentes vestibulares en seres humanos, por motivos bioéticos; sólo podemos inferir datos a partir de los registros de un amplio grupo de especies animales.

## **6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)**

---

En todas las especies estudiadas, las neuronas aferentes vestibulares primarias, que inervan crestas ampulares y órganos otolíticos, presentan **descarga espontánea en reposo**. Esto ocurre porque las neuronas vestibulares utilizan un código de frecuencia para transmitir su información, aumentando o disminuyendo su frecuencia de descarga en respuesta a estimulaciones. La descarga espontánea varía entre especies; frecuencias promedio de 13 por segundo han sido descritas en mantarayas (99), entre 30 y 40 por segundo en ratas y conejillos de indias (100), entre 45 y 55 por segundo en chinchillas (101), entre 65 y 90 por segundo en monos ardilla (2) y entre 90 y 115 por segundo en macacos (102).

### **6.1.2. Propiedades de las neuronas aferentes vestibulares**

El sistema vestibular incluye neuronas aferentes, provenientes de los órganos vestibulares, que de acuerdo a su regula-

## 6.1 Electrofisiología del nervio vestibular

---

ridad de descarga acaban en ciertas regiones preferentes de los núcleos vestibulares. La regularidad de la descarga permite distinguir dos tipos de neuronas, según presenten un patrón de descarga regular o irregular. La velocidad de recuperación después del potencial de acción determina la regularidad de una neurona aferente y su sensibilidad a la despolarización (103).

Las neuronas que difieren en la regularidad de descarga también lo hacen en otras propiedades: las irregulares son más sensibles a un estímulo que las regulares, lo que explica su mayor respuesta a estímulos sensoriales, a la activación eferente y a corrientes galvánicas.

Estudios morfofisiológicos en núcleos vestibulares revelan que algunas neuronas vestibulares secundarias reciben una entrada restringida de fibras aferentes regulares o irregulares, pero la mayoría de las neuronas reciben una entrada mixta de ambos tipos de fibras aferentes. Alrededor de 75 % de las neuronas

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

aferentes vestibulares primarias son clasificadas como regulares (104).

### **6.2. Efectos de la GVS sobre el nervio vestibular**

Se ha registrado directamente la actividad en neuronas aferentes vestibulares primarias de conejillos de india mediante la inserción de microelectrodos en el Ganglio de Scarpa (se ha determinado el origen de las fibras mediante estímulos naturales de cada órgano vestibular, clasificando a los electrodos según registraran activación). El estímulo galvánico se realizó, en algunos con electrodos de aguja insertados directamente en el músculo tensor del tímpano, y en otros con electrodos de superficie (tal como se realiza en humanos). Se obtuvo respuesta de **todas** las neuronas aferentes vestibulares primarias, independientemente de cuál fuese el órgano vestibular de origen

## 6.2 Efectos de la GVS sobre el nervio vestibular

---

(105). Estas neuronas respondieron aumentando su frecuencia de descarga basal durante la estimulación galvánica catódica.

Este aumento de descarga del nervio vestibular durante la GVS también se han registrado en otras especies, como en monos ardilla (106).

La GVS catódica produce aumento de la frecuencia de descarga de las neuronas aferentes vestibulares *primarias*.

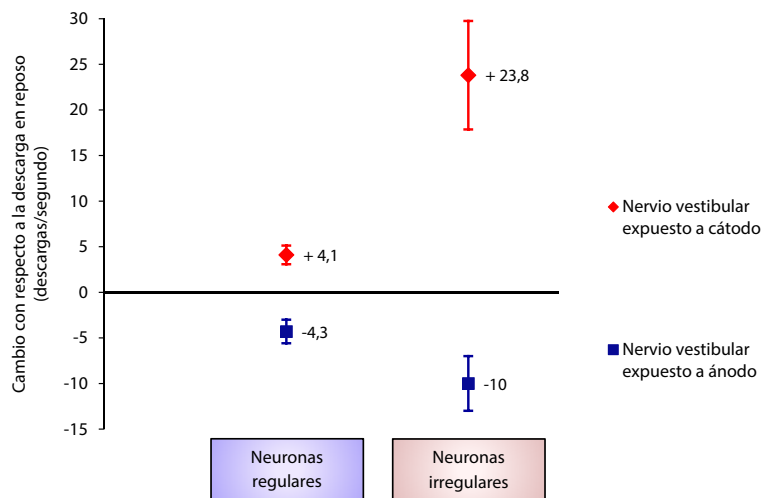
Una característica distintiva de la respuesta evocada por GVS en neuronas aferentes vestibulares, es el inicio y fin abruptos que tiene este aumento de frecuencia de descarga. Tal cambio tiene relación directa con el inicio y final del estímulo galvánico (105).

Otro fenómeno bien documentado es que, durante el estímulo con GVS bilateral bipolar, aumenta la frecuencia de descarga

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

---

del nervio vestibular donde se ubica el cátodo y disminuye en el nervio contralateral (ánodo) (107), como se puede ver en la Figura 28<sup>5</sup>.



**Figura 28:** Cambio en la frecuencia de descarga de neuronas aferentes vestibulares en presencia de GVS.

---

<sup>5</sup>Gráfico propio realizado con los datos publicados por Kim *et al* (105).

### 6.3. ¿Qué activa la GVS?

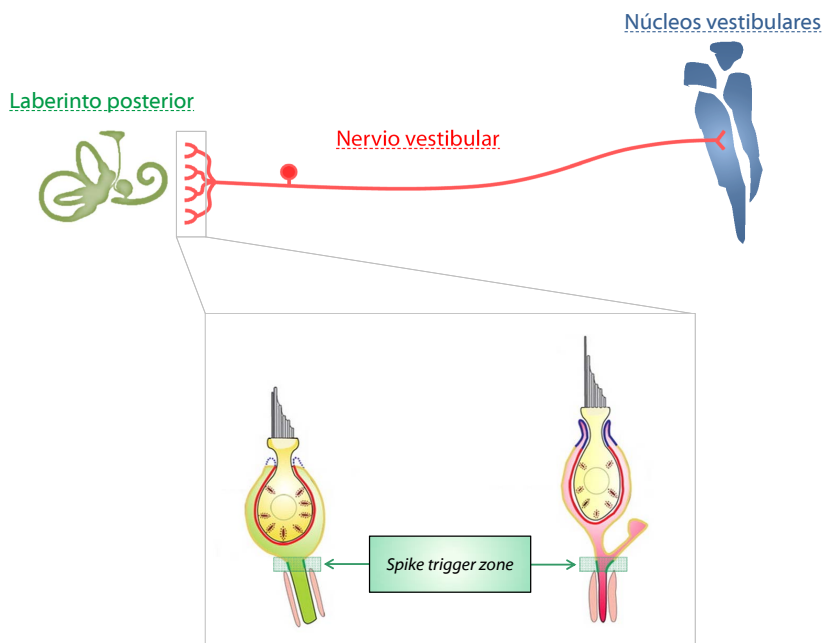
Ya en 1943, experimentos en gatos concluían que el sitio de acción de la GVS debería ser la neurona aferente vestibular primaria o alguna de sus partes (108). Estudios morfofisiológicos en animales demostraron, posteriormente, que la GVS actuaba sobre la parte más distal del nervio vestibular (la *spike trigger zone*) al estudiar mantarrayas (99) y monos ardilla (106, 107). La *spike trigger zone* es el sitio donde normalmente se producen los potenciales de acción naturales, ya que es el sitio con menor resistencia de la neurona aferente. Los hallazgos de una relación directa entre la intensidad de la GVS y la amplitud de la respuesta, con un umbral muy bajo, soportan la hipótesis del mismo sitio de acción en humanos (109). Debido a la alta frecuencia de descarga de las neuronas vestibulares primarias, pequeños cambios eléctricos en la *spike trigger zone* son capaces de modular la frecuencia de descarga, a diferencia del alto umbral que se requiere superar para estimular directamente una

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

---

fibra mielínica.

La *spike trigger zone* ha sido localizada en un área específica de los cálices sinápticos de las neuronas vestibulares (110), como se muestra en la Figura 29.



**Figura 29:** Localización del *spike trigger zone* en las neuronas aferentes.



### 6.4. Sensibilidad de la neuronas vestibulares a GVS

Las neuronas aferentes vestibulares primarias clasificadas como regulares por su patrón de descarga presentan una baja sensibilidad a las aceleraciones angulares y lineales, una baja respuesta a la modulación por fibras eferentes vestibulares y un alto umbral (y por lo tanto baja sensibilidad) a los estímulos galvánicos. En cambio, las neuronas irregulares muestran una alta sensibilidad a las aceleraciones angulares y lineales, una alta sensibilidad a las fibras eferentes vestibulares y un bajo umbral para responder a los estímulos galvánicos (104). Existe una correlación lineal, registrada en monos ardilla, entre la regularidad y la sensibilidad galvánica (más irregular = más sensible) (106).

Las neuronas aferentes regulares inervan predominantemente la vía vestibulo-ocular, mientras que las neuronas aferentes

## **6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)**

---

irregulares inervan preferentemente la vía vestíbulo-espinal. Las tres vías secundarias principales son: (1) fibras proyectadas rostralmente, que inervan al núcleo oculomotor, y reciben principalmente información de neuronas regulares, (2) fibras proyectadas caudalmente, que descienden a través de la médula espinal, y reciben principalmente información de neuronas irregulares, y (3) fibras proyectadas a cerebelo, que inervan a flóculo, y reciben información de un similar número de neuronas regulares e irregulares (111).

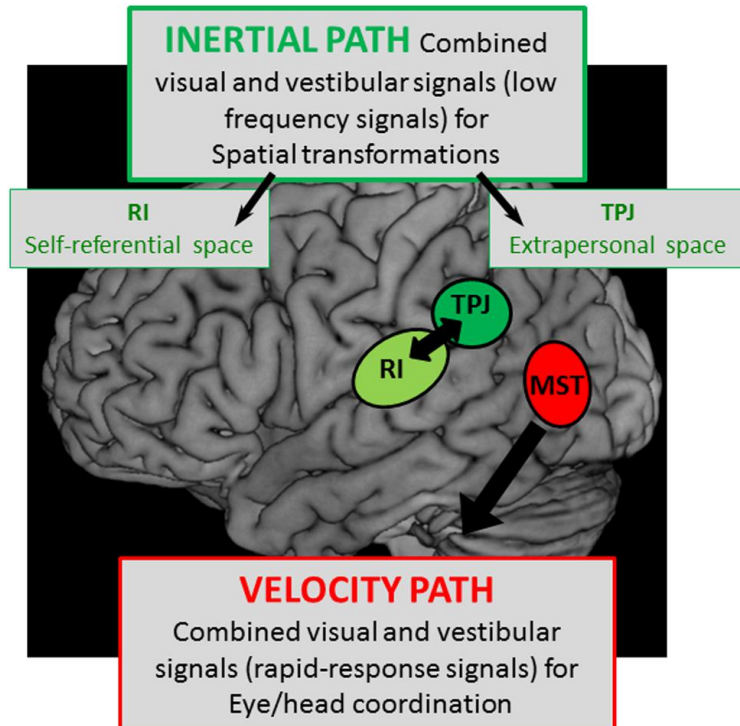
### **6.5. Activación de estructuras centrales durante GVS**

Se postula la existencia de dos sub-sistemas de procesamiento central de la información vestibular (112). Estas áreas están representadas en la Figura 30<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup>Figura con Copyright perteneciente a *Jocelyne Ventre-Dominey* y distribuida bajo una licencia Creative Commons CC BY 3.0. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 67.

## 6.5 Activación de estructuras centrales durante GVS



*Figura 30: Representación esquemática de las dos vías vestibulares centrales. RI: retro-insular cortex. TPJ: temporo-parietal junction. MST: middle superior temporal cortex.*

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

---

Los sub-sistemas de procesamiento central son:

1. Una vía de la velocidad (*Velocity pathway*), que recibe información visual y vestibular. En esta vía, la corteza media superior temporal (*middle superior temporal cortex*, MST) es capaz de utilizar las dos fuentes de información que recibe para compensar los movimientos cefálicos y contribuir a la coordinación óculo-cefálica. Esta contribución debe ser, necesariamente, una regulación rápida, lo que se sustenta en la presencia de fibras descendentes que inervan directamente a núcleos vestibulares y a núcleos prepósito hipoglosos, involucrados en el control de la mirada.
2. Una vía de la inercia (*Inertial pathway*), que involucra al surco temporo-parietal y a la corteza retro-insular, ambos implicados en la integración multisensorial de alto orden y en funciones cognitivas, como la creación del concepto del espacio extra-personal y el espacio auto-referencial.

## 6.5 Activación de estructuras centrales durante GVS

---

Estos campos vestibulares centrales son probablemente parte de una red cortical más extendida, como la red perisilviana, que está implicada en el procesamiento cortical de alto orden del espacio referencial.

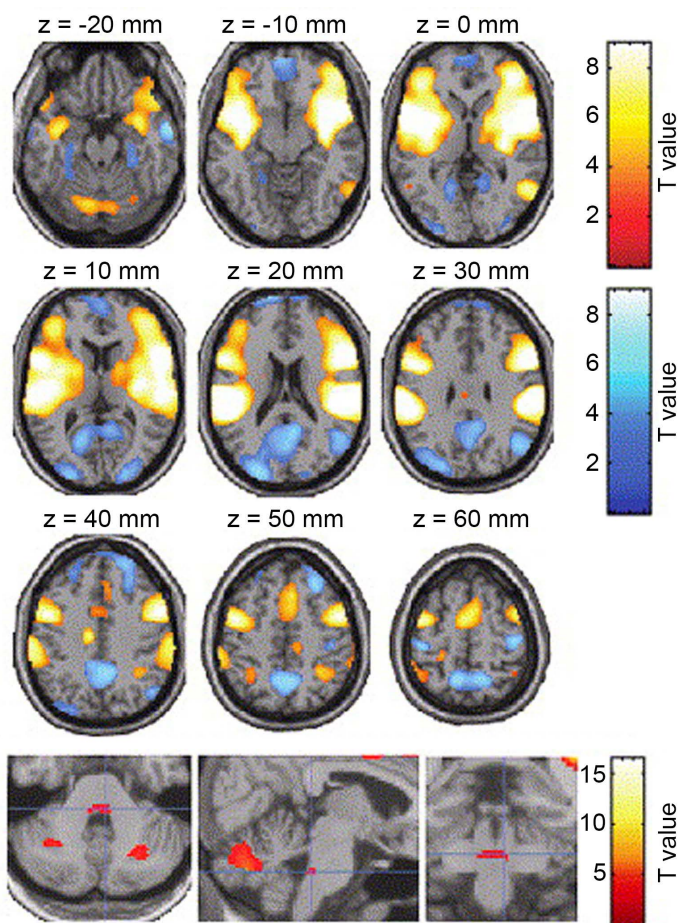
Estudios en los cuales se ha utilizado Resonancia Magnética Funcional en humanos durante la exposición a GVS (113) han mostrado aumento de la actividad neuronal de ambas vías, como queda explicado en la Tabla 8.

Las áreas de activación e inactivación en respuesta a GVS pueden verse en la Figura 31<sup>7</sup>.

---

<sup>7</sup>Figura con Copyright perteneciente a *Elsevier*. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 62.

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)



**Figura 31:** Áreas de activación (rojo) e inactivación (azul) en sujeto expuesto a GVS.

## 6.5 Activación de estructuras centrales durante GVS

---

Áreas de activación	Áreas vestibulares centrales
MST	MST ( <i>Velocity pathway</i> )
Núcleos vestibulares	Núcleos vestibulares ( <i>Velocity pathway</i> )
Surco temporo-parietal	Surco temporo-parietal ( <i>Inertial pathway</i> )
Corteza retro-insular	Corteza retro-insular ( <i>Inertial pathway</i> )
Giro supramarginal	
Giro frontal	
Giro cingulado anterior	
Surco precentral	

**Tabla 8:** Relación entre áreas vestibulares centrales y áreas con aumento de la actividad neuronal durante GVS.

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

---

### 6.6. Nistagmo evocado por GVS

Existe abundante literatura que describe el nistagmo provocado al estimular con GVS, sin embargo no se había contado con datos precisos hasta hace pocos años, debido a las limitaciones técnicas de registro de movimientos oculares rápidos. Para realizar adecuados registros de nistagmo se requieren sensores de cámara con una tasa de captura de fotogramas por segundo alta (mayor al estándar PAL europeo de 25 fps). Sensores tan veloces y a la vez compactos no estuvieron disponibles hasta entrado el siglo XXI, por lo que descripciones detalladas de las velocidades oculares sólo han podido ser publicadas en los últimos años.

Recientemente se ha descrito que la GVS induce nistagmo con componente predominantemente horizontal y rotatorio (114), y que es adecuadamente inhibido con la fijación de la mirada. Las velocidades de fase lenta del nistagmo que se registran durante el estímulo son bajas, de alrededor de 5°/seg hacia el



## 6.6 Nistagmo evocado por GVS

---

ánodo (en oscuridad, ante estímulos de 5 mA). Existe una relación lineal entre la velocidad de fase lenta y la intensidad de la corriente galvánica de aproximadamente  $1^\circ/\text{seg}/\text{mA}$  (115) de tal forma que al aumentar la intensidad del estímulo aumenta la velocidad de la fase lenta del nistagmo provocado.

Con respecto al componente vertical, es común no encontrar nistagmo vertical en sujetos sanos. Tal respuesta correspondería a un fenómeno de cancelación a consecuencia de la activación simultánea de los canales semicirculares anterior y posterior (116). Esta hipótesis de cancelación tiene soporte en la respuesta oculomotora de sujetos diagnosticados de neuritis vestibular inferior, en los cuales las fibras provenientes del canal semicircular posterior serían disfuncionales. En estos sujetos la GVS provoca un claro nistagmo con componente vertical, siendo concordante con el modelo de cancelación (117).

## **6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)**

---

### **6.7. Sensación subjetiva de rotación evocada por GVS**

A diferencia de los estímulos naturales, la GVS no tiene dirección, sino que estimula a toda la población susceptible de neuronas aferentes vestibulares, independientemente de la alineación de las células ciliadas a las que éstas inerven. Por lo tanto, si se consideran los 3 canales semicirculares en los cuales aumentará la frecuencia de descarga (aquellos ubicados en el lado del cátodo), se creará una ilusión subjetiva de inclinación hacia ese lado (provocado por la excitación de ambos canales verticales ipsilaterales y la inhibición de los verticales contralaterales) y una ilusión de rotación horizontal también al mismo lado (provocado por la excitación del canal horizontal ipsilateral y la inhibición del canal horizontal contralateral) (118). En el caso de los órganos otolíticos, es posible que su contribución a la sensación subjetiva sea mínima, dado que la activación tendría lugar a ambos lados de la striola, por lo que en

## 6.8 Lateropulsión evocada por GVS

---

términos prácticos se anularían.

En la Figura 32<sup>8</sup> se ha trazado los vectores de participación de cada canal semicircular (*a*: anterior, *p*: posterior y *h*: horizontal) y el vector resultante de la suma de ellos representado por *r* en cada laberinto; la flecha grande representada por *L+R* corresponde a la ilusión de inclinación que será percibida por el sujeto expuesto. En este caso se ha utilizado GVS con cátodo a izquierda y ánodo a derecha, la cual produce la ilusión de inclinación hacia la izquierda.

### 6.8. Lateropulsión evocada por GVS

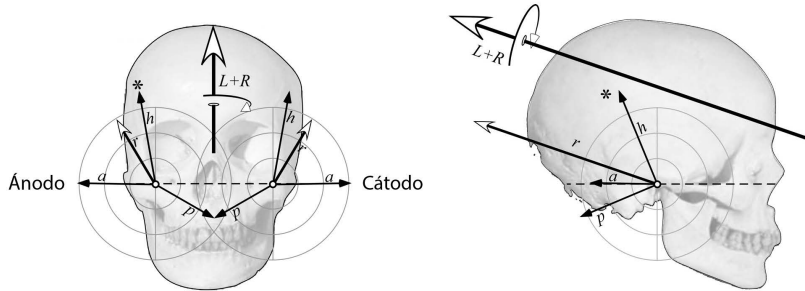
Normalmente la GVS produce un desplazamiento de todos los segmentos del cuerpo (cadera, hombros y cabeza) hacia el ánodo, alcanzando una nueva posición de equilibrio. Este desplazamiento es hacia el lado contrario de la sensación subjeti-

---

<sup>8</sup>Figura con Copyright perteneciente a *The American Physiological Society*. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 63.

## 6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)

---



*Figura 32: Ilusión de inclinación en respuesta a GVS.*

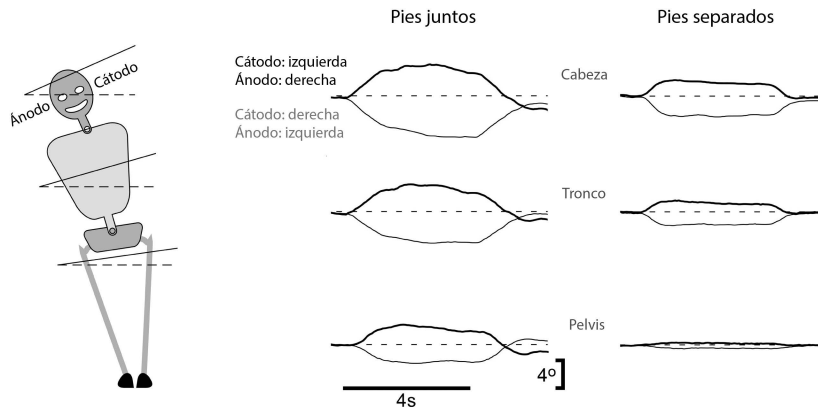
va de pulsión, y correspondería a una respuesta compensadora para mantener el equilibrio.

Para entender esto, observemos el siguiente experimento: si se expone a un sujeto a 4 segundos de GVS bilateral bipolar (véase Figura 33<sup>9</sup>) se producirá desplazamiento de la pelvis, el tronco y la cabeza hacia el ánodo. Como cada segmento se inclina sobre el segmento inferior, la cabeza es el segmento que presenta el mayor desplazamiento. El desplazamiento es atenuado cuando se utiliza GVS en sujetos con los pies separados.

---

<sup>9</sup>Figura con Copyright perteneciente a *The American Physiological Society*. Permiso para reutilización disponible en Apéndices, Figura 64.

## 6.8 Lateropulsión evocada por GVS



*Figura 33: Lateropulsión en respuesta a GVS.*

dos, ya que tendrá mayor base de sustentación, pero presenta la misma dirección. Al poco tiempo de iniciada la estimulación el cuerpo se mueve hacia el ánodo hasta alcanzar un punto estable, y regresa a su posición original al cesar el estímulo.

Cuando existe información visual disponible durante la GVS, la lateropulsión se reduce (119). Del mismo modo, la información táctil al tocar suavemente una referencia estable con la punta de los dedos reduce el desplazamiento (120), y también

## **6. ESTIMULACIÓN VESTIBULAR GALVÁNICA (GVS)**

---

se reduce durante la GVS en bipedestación con los pies separados aumentando la base de sustentación (121).

Al contrario, la pérdida de información somatosensorial produce un gran aumento de la lateropulsión durante la GVS. Esto ocurre con superficies inestables o espuma (122), con hipoestesia hipotérmica de los pies (123), y en sujetos con neuropatía periférica (124).

Nótese que el desplazamiento es dependiente de la orientación de la cabeza relativa a los pies; si el sujeto mueve la cabeza en el plano horizontal hacia uno de los lados, la respuesta será redireccionada haciendo que el cuerpo se mueva en la línea interaural (125).

# **Parte II**

## **Metodología**





# 1

## Hipótesis y Objetivos

El presente trabajo ha tenido como objetivo estudiar experimentalmente lo que ocurre con el almacenamiento de velocidad vestibular en condiciones patológicas.

El interés por los resultados en sujetos con patología laberíntica, deriva de las conclusiones publicadas por Hain y Zee en su artículo "Velocity storage in labyrinthine disorders"(126) en la cual se postula que una pérdida de función vestibular periférica viene acompañada de una **pérdida completa** del alma-

## 1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

cenamiento de velocidad vestibular. Esta conclusión, sin embargo, fue obtenida midiendo la constante de tiempo del VOR, en humanos después de la resección quirúrgica de un schwannoma vestibular, utilizando sillón rotatorio como estímulo.

La hipótesis sostenida en esta Tesis Doctoral es que una disminución en la cantidad de información canalicular inducirá una *hipersensibilidad* del Mecanismo Almacenador de Velocidad, de manera similar a otros sistemas biológicos que se vuelven ávidos del sustrato del que carecen (aumento de receptores de yodo en hipotiroidismo por carencia de yodo, aumento de la capacidad receptora de oxígeno por la hemoglobina en condiciones de hipoxia, etc.).

Para realizar una prueba experimental válida, se requiere de un estímulo que sea capaz de enviar información de tipo canalicular al almacenador de velocidad, incluso en sujetos que tengan patología periférica. Los estímulos rotatorios, vibratorios y calóricos se descartan porque actúan directamente sobre

---

el receptor periférico, y las deficiencias de este receptor influyen en la información que reciben los núcleos vestibulares. Por su parte, los estímulos optocinéticos también se descartan porque no proveen información de tipo canalicular.

Sin embargo, existe un estímulo que es capaz de estimular ambas ramas del nervio vestibular, y de esta manera proveer de información de tipo canalicular, sin depender de las condiciones en que se encuentre el laberinto: el *estímulo galvánico*. Se ha utilizado, por lo tanto, Estimulación Vestibular Galvánica (*Galvanic Vestibular Stimulation, GVS*) que es capaz de causar activación directa de neuronas aferentes vestibulares (105) y, de este modo, proveer de información vestibular de forma simétrica a los núcleos vestibulares aunque el receptor periférico se encuentre alterado por entidades patológicas.

Como se ha buscado que la información canalicular generada por nuestro estímulo no se vea afectada por información visual (a través de la vía visual indirecta, explicada en detalles

## 1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

en la Sección 2.2) ni por información otolítica (a través del feedback de rotación, explicado en detalle en la Sección 2.3), cada sesión experimental fue realizada a los sujetos en oscuridad y con un posicionamiento cefálico equiparable entre individuos, de manera de que los resultados obtenidos fuesen comparables, y atribuibles al estímulo galvánico.

Para determinar el funcionamiento del Mecanismo Almacenador de Velocidad en los sujetos de estudio, se ha medido específicamente las respuestas oculares presentes inmediatamente después del fin del estímulo, debido a que la prolongación de la señal canalicular es una respuesta específica del funcionamiento del almacenador de velocidad, y el nistagmo posterior al término del estímulo es su manifestación medible.

Finalmente, para confirmar los resultados obtenidos en sujetos con patología laberíntica, y poder afirmar que estas respuestas no son provocadas por cualquier otro tipo de déficit vestibular, se ha comparado estas respuestas con las de suje-

---

tos con patología desmielinizante, patología axonal y sección axonal completa.

Los detalles de la selección de sujetos y del procedimiento experimental utilizado se detallan a continuación.



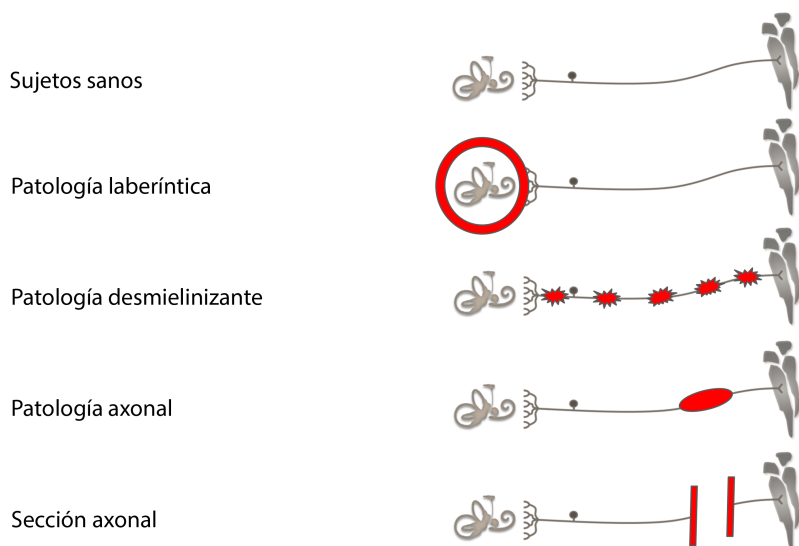
## 2

# Población estudiada

Se ha estudiado a un total de 219 sujetos. Se reclutó 80 voluntarios sanos, 66 sujetos con Enfermedad de Ménière definitiva de acuerdo a los criterios de la AAO-HNS (66), 18 sujetos con alguna forma desmielinizante de Charcot-Marie-Tooth, 51 sujetos con patología axonal (en este grupo se incluyeron sujetos con schwannoma vestibular bajo observación o tras radiocirugía y a sujetos con neuritis vestibular en fase compensada) y 4 sujetos con sección axonal completa por resección quirúrgica

## 2. POBLACIÓN ESTUDIADA

---



*Figura 34: Grupos de patologías seleccionadas.*

de un schwannoma vestibular. Véase Tabla 9.

Los grupos se conformaron de acuerdo a Figura 34.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética institucional (código de aprobación FPNT-CEIB-04A, véase aprobación en Apéndices 61) y todos los sujetos dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Ningún sujeto se



<b>Condición</b>	<b>Número de sujetos</b>
<i>Sujetos sanos</i>	80
Normales	80
<i>Sujetos con patología laberíntica</i>	66
Enfermedad de Ménière unilateral	51
Enfermedad de Ménière bilateral	15
<i>Sujetos con patología desmielinizante</i>	18
CMT1	6
CMT4	11
Dejerine-Sottas	1
<i>Sujetos con patología axonal</i>	51
Schwannoma vestibular tras radiocirugía	10
Schwannoma vestibular bajo observación	11
Neuritis vestibular en fase compensada	30
<i>Sujetos con sección axonal completa</i>	4
Neurectomía vestibular quirúrgica	4
<b>Total de sujetos</b>	<b>219</b>

**Tabla 9:** *Sujetos incluidos en el estudio.*

## **2. POBLACIÓN ESTUDIADA**

---

encontraba utilizando sedantes vestibulares en el momento de realizar las pruebas experimentales.

# 3

## Estimulación

La estimulación galvánica fue realizada utilizando un generador portátil de corrientes galvánicas (IDEE, Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos) en todos los sujetos. El contacto con la piel de los sujetos fue a través de electrodos de superficie de gel conductor (Natus JellyTab, Natus Medical Incorporated, Mundelein, IL, EEUU) de 660 mm<sup>2</sup> de superficie cada uno, colocados sobre la piel de cada apófisis mastoides.

### 3. ESTIMULACIÓN

---

Una corriente continua de 4 mA fue elegida ya que estudios previos han referido efectos adversos con el uso de mayores intensidades. El inicio y fin de cada estímulo fue realizado manualmente por medio de un botón de activación en el generador portátil. El ascenso y descenso de la corriente se produjo en aproximadamente 0,5 segundos. Este comportamiento estaba programado en el generador para evitar las molestias cutáneas que un sujeto sentiría con un ascenso instantáneo. El cambio de polaridad se realizaba por medio de un switch de selección.

#### 3.1. Procedimiento

Los sujetos fueron evaluados en una habitación oscura, sentados en una silla rígida que dispone de un fijador para la cabeza de los sujetos. Se utilizó un videonistagmógrafo que tiene capacidad de grabación en infrarrojos a 50 imágenes/segundo (VNG Ulmer Synapsys, Marsella, Francia).

### 3.1 Procedimiento

---

La completa ausencia de fuentes de luz fue confirmada antes del inicio de las grabaciones para asegurar la ausencia de fijación visual. La línea de Reid (línea imaginaria entre el margen inferior de la órbita y el margen superior del conducto auditivo externo) de cada sujeto fue posicionada aproximadamente en plano horizontal, permitiendo una información otolítica comparable entre sujetos.

La prueba se realizó en una única sesión. Los sujetos fueron sometidos a dos condiciones de estimulación, la primera condición fue colocando el cátodo en mastoides izquierda y el ánodo en mastoides derecha (*Cathode Left Anode Right, CLAR*), la segunda condición fue colocando el ánodo en mastoides izquierda y el cátodo en mastoides derecha (*Anode Left Cathode Right, ALCR*).

Cada condición fue registrada con una grabación del movimiento ocular durante 10 segundos previo al inicio de la estimulación, seguido de 20 segundos durante la aplicación del

### 3. ESTIMULACIÓN

---

estímulo, y luego 40 segundos más de grabación para permitir un adecuado registro de las respuestas post-estímulo.

En cada grabación, la velocidad de fase lenta horizontal (*Horizontal Slow Phase Velocity*, HSPV), la velocidad de fase lenta vertical (*Vertical Slow Phase Velocity*, VSPV) y velocidad de fase lenta oblicua (*Oblique Slow Phase Velocity*, OSPV) fueron registradas automáticamente en tiempo real por el software del equipo de videonistagmografía, y almacenadas para revisión posterior.

Para que una respuesta ocular fuese considerada positiva, se ha definido que debe tener más de 5 movimientos oculares, compuestos cada uno de fase lenta y fase rápida, ocurridos consecutivamente, a una velocidad mayor que  $1^\circ/\text{seg}$  y a una frecuencia mayor de 1 Hz.

Debido a que todos los sujetos presentaron decaimiento de la velocidad del nistagmo (tanto durante la estimulación como durante las respuestas post-estímulo) la constante de tiempo

### 3.1 Procedimiento

---

fue determinada midiendo el tiempo que tardaba la HSPV en alcanzar un 37 % de su valor máximo inicial (una aproximación simplificada de la constante de decaimiento  $1/e \approx 36,8\%$ ).





# 4

## Análisis Estadístico

Las propiedades que nuestro estímulo debe cumplir son: que no se vea afectado por la presencia de una patología laberíntica, y que sea capaz de estimular simétricamente ambos nervios vestibulares. Esta simetría ha sido definida como la ausencia de diferencia en la velocidad de fase lenta del movimiento ocular al comparar un mismo individuo expuesto a la condición CLAR y ALCR. Para determinar esta simetría se utilizó ya sea un test  $t$  de student ( $t$  test), o un test de Mann-

#### 4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Whitney (*Mann-Whitney Rank Sum Test*); el primero de ellos si las muestras resultaban aceptadas en el test de normalidad de Shapiro-Wilk y en el test de igualdad de varianzas, el segundo si las muestras eran rechazadas en cualquiera de ellos.

La frecuencia con la cual se observa nistagmo posterior al fin del estímulo (fenómeno causado por la prolongación de señal canalicular en el almacenador de velocidad) y la constante de tiempo (decaimiento de la velocidad de fase lenta) ha sido determinada en cada grupo de sujetos. Este último depende en gran medida de la información visual recientemente almacenada, y por lo tanto está sujeta a una gran variabilidad interpersonal (11), por lo que el análisis se ha centrado en la frecuencia de aparición de nistagmo post-estímulo.

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando el programa estadístico SigmaPlot (Systat Software, San Jose, CA, EEUU).

## **Parte III**

# **Resultados y desarrollo argumental**



# 1

## **Respuestas vestíbulo-oculares**

Un total de 219 sujetos fueron estudiados. Se estudió a 80 voluntarios sanos, 66 sujetos con Enfermedad de Ménière definitiva de acuerdo a los criterios de la AAO-HNS (66), 18 sujetos con alguna forma desmielinizante de Charcot-Marie-Tooth, 51 sujetos con algún tipo de patología axonal (en este grupo se incluyeron sujetos con schwannoma vestibular bajo observación o tras radiocirugía y a sujetos con neuritis vestibular en fase

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

compensada) y a 4 sujetos con sección axonal completa por resección quirúrgica de un schwannoma vestibular.

Las características demográficas de éstos se puede ver en la Tabla 10.

Condición	Edad† (años)	Varones	Mujeres
Sujetos sanos	48,5±14,1	28	52
Sujetos con patol. laberíntica	55,5±13,4	30	36
Sujetos con patol. desmielinizante	38,1±16,6	6	12
Sujetos con patol. axonal	55,6±14,5	30	21
Sujetos con sección axonal	54,8±13,7	4	0

**Tabla 10:** Características demográficas de los sujetos. †Datos expresados como media ± desviación estandar.

Ningún sujeto se encontraba utilizando sedantes vestibulares en el momento de realizar las pruebas experimentales, por lo tanto el riesgo de subestimar las respuestas por inhibición farmacológica estuvo controlado.

La típica respuesta intra-estímulo a la exposición a GVS fue un nistagmo principalmente horizontal y torsional, ambos con

---

fases lentas dirigidas hacia el ánodo. Algunos sujetos también presentaron una inversión de la dirección del nistagmo inmediatamente al acabar la exposición a GVS, también horizontal y torsional, pero con fases lentas dirigidas en la dirección opuesta a la presentada intra-estímulo en todos los casos.

Las respuestas intra-estímulo a GVS fueron variables entre unos individuos y otros. En cada grupo estudiado, algunos sujetos no presentaron respuesta alguna, mientras otros respondieron con nistagmo de mucha mayor velocidad que la predicha por MacDougall *et al* (115) en su publicación acerca de la linealidad de las respuestas vestíbulo-oculares evocadas por GVS. Estas diferencias inter-individuos han sido explicadas por la diferente anatomía (grosor de panículo adiposo, densidad ósea, etc.) entre distintos sujetos sometidos a la misma diferencia de potencial galvánico sobre piel.

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

### 1.1. VOR en sujetos sanos

Los sujetos sanos presentaron una HSPV promedio de  $6,4^{\circ}/s$ , sin embargo el rango de velocidad que presentaron estos sujetos varió desde 0 hasta  $36^{\circ}/s$ , como puede verse en la Figura 35.

#### Análisis estadístico 1

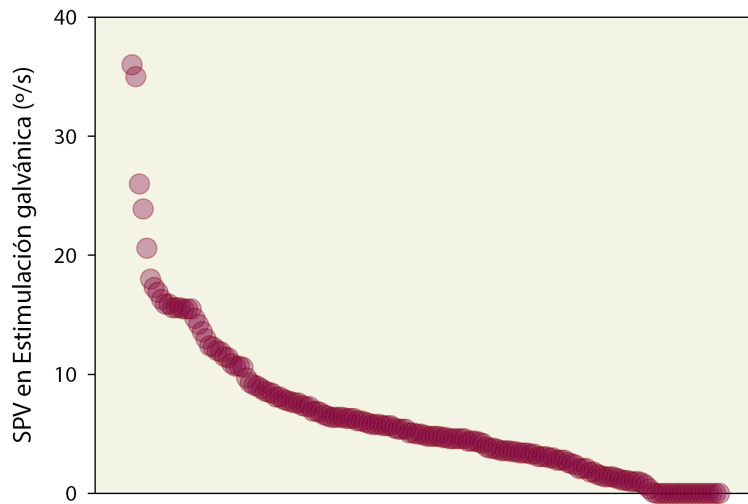
Estadística Descriptiva: SUJETOS SANOS

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
6,363	6,092	0,482	0,951
RANGO	MAX	MIN	
36,000	36,000	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
4,850	2,425	8,100	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
2,020	6,004		



## 1.1 VOR en sujetos sanos

---



*Figura 35:* Sujetos sanos: respuestas a estimulación galvánica, las respuestas varían desde 0 hasta 36°/s.

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

### 1.2. VOR en sujetos con patología laberíntica

Los sujetos con patología laberíntica, en donde se incluye a sujetos con EM unilateral y bilateral, presentaron una HSPV promedio de  $6,0^{\circ}/s$ , aunque es posible observar un rango de respuestas casi tan amplio como el presentado por sujetos normales. El rango de velocidades en este grupo fue desde 0 hasta  $27,7^{\circ}/s$  (Figura 36).

#### Análisis estadístico 2

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE UNILATERAL

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
6,255	5,518	0,546	1,084
RANGO	MAX	MIN	
27,700	27,700	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
5,250	2,575	7,900	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
1,651	3,449		

## 1.2 VOR en sujetos con patología laberíntica

### Análisis estadístico 3

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I. C. DEL PROMEDIO
5,007	4,819	0,880	1,800
RANGO	MAX	MIN	
18,400	18,400	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
4,300	0,000	8,000	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
1,066	0,811		

### Análisis estadístico 4

Comparación de grupos:

SUJETOS CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE UNILATERAL

SUJETOS CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25%	75%
EM unilateral	5,250	2,575	7,900
EM bilateral	4,300	0,000	8,000

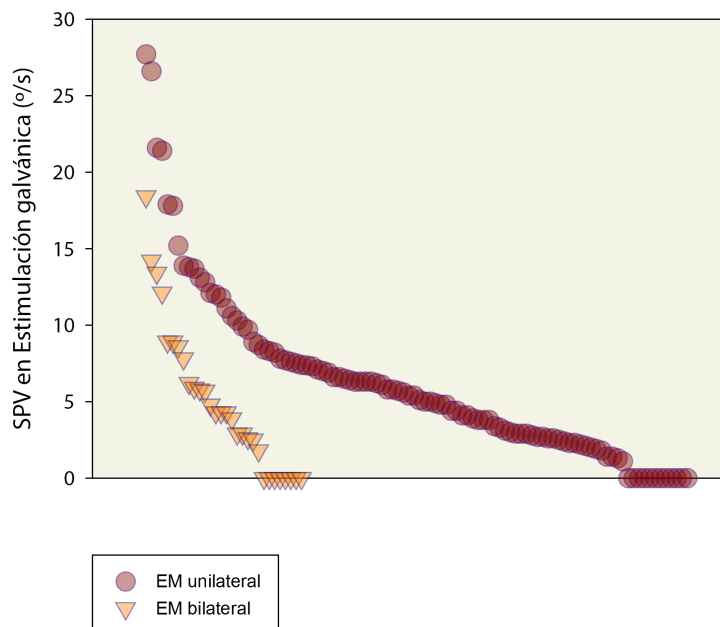
Estadístico Mann-Whitney  $U = 1313,500$

$T = 1778,500$  ( $p = 0,240$ )

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,240$ ).

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---



**Figura 36:** Patología laberíntica: respuestas a estimulación galvánica, las respuestas varían desde 0 hasta 27,7°/s, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,24$ ) entre tipos de EM.

### 1.3 VOR en sujetos con patología desmielinizante

## 1.3. VOR en sujetos con patología desmielinizante

Los sujetos con patología desmielinizante, por su parte, presentaron una HSPV promedio de  $4,6^{\circ}/s$ , aunque el rango de velocidades fue algo menor que en los grupos anteriores (rango desde 0 hasta  $14,6^{\circ}/s$ ) como se observa en la Figura 37.

#### Análisis estadístico 5

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON CMT TIPO 1

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
5,158	4,589	1,325	2,916
RANGO	MAX	MIN	
12,600	12,600	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
3,400	1,525	9,975	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
0,687	-0,944		

# 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

## Análisis estadístico 6

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON CMT TIPO 4

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
3,991	5,025	1,071	2,228
RANGO	MAX	MIN	
14,600	14,600	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
1,800	0,000	5,975	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
1,136	-0,101		

## Análisis estadístico 7

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON DEJERINE-SOTTAS

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
7,600	2,121	1,500	19,059
RANGO	MAX	MIN	
3,000	9,100	6,100	
MEDIANA	p25	p75	
7,600	6,100	9,100	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
--	--		

## 1.3 VOR en sujetos con patología desmielinizante

### Análisis estadístico 8

Comparación de grupos:

SUJETOS CON CMT1

SUJETOS CON CMT4

SUJETOS CON DEJERINE-SOTTAS

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

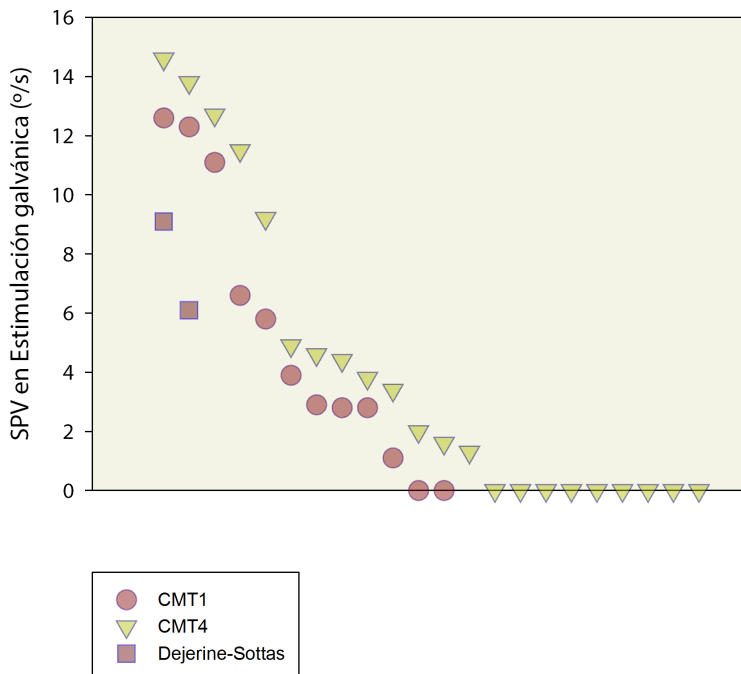
Grupo	Mediana	25%	75%
CMT1	3,400	1,525	9,975
CMT4	1,800	0,000	5,975
DEJERINE-SOTTAS	7,600	6,100	9,100

$H = 2,289$  con 2 grados de libertad ( $p = 0,318$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,318$ ).

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---



*Figura 37: Patología desmielinizante: respuestas a estimulación galvánica, las respuestas varían desde 0 hasta 14,6°/s, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,31$ ) entre tipos de CMT.*



## 1.4. VOR en sujetos con patología axonal

Los sujetos con patología axonal, de forma similar a los primeros dos grupos, presentaron una HSPV promedio de  $6,5^\circ/s$  con un rango muy amplio de respuestas (rango desde 0 a  $43,4^\circ/s$ , Figura 38).

### Análisis estadístico 9

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON SCHWANNOMA VESTIBULAR  
TRAS RADIOCIRUGÍA

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I. C. DEL PROMEDIO
5,370	6,874	1,537	3,217
RANGO	MAX	MIN	
29,900	29,900	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
3,400	1,400	6,225	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
2,617	8,446		

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

### Análisis estadístico 10

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON SCHWANNOMA VESTIBULAR  
BAJO OBSERVACIÓN

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
9,677	12,320	2,627	5,462
RANGO	MAX	MIN	
43,400	43,400	0,000	
MEDIANA	p25	p75	
4,600	0,000	20,275	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
1,395	1,169		

### Análisis estadístico 11

Estadística Descriptiva: SUJETOS CON NEURITIS VESTIBULAR COMPENSADA

PROMEDIO	DESV EST	ERROR EST	I.C. DEL PROMEDIO
5,488	5,553	0,729	1,460
RANGO	MAX	MIN	
27,700	27,700	6,100	
MEDIANA	p25	p75	
3,750	1,550	7,825	
ASIMETRÍA	CURTOSIS		
1,586	3,526		

## 1.4 VOR en sujetos con patología axonal

### Análisis estadístico 12

Comparación de grupos:

SUJETOS CON SCHWANNOMA VESTIBULAR TRAS RADIOCIRUGÍA

SUJETOS CON SCHWANNOMA VESTIBULAR BAJO OBSERVACIÓN

SUJETOS CON NEURITIS VESTIBULAR COMPENSADA

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

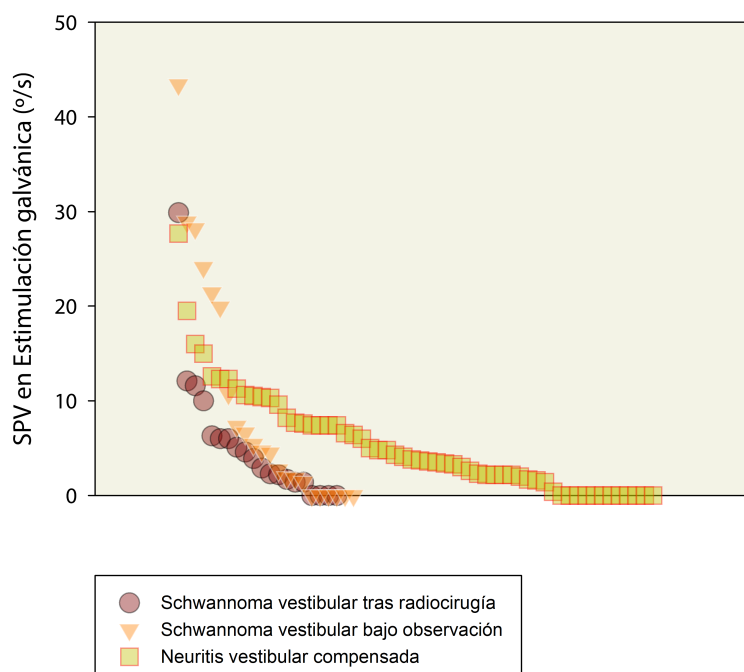
Grupo	Mediana	25%	75%
Schwannoma Vestibular tras radiocirugía	3,400	1,400	6,225
Schwannoma Vestibular bajo Observación	4,600	0,000	20,275
Neuritis vestibular compensada	3,750	1,550	7,825

$H = 0,388$  con 2 grados de libertad ( $p = 0,824$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,824$ ).

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---



*Figura 38: Patología axonal: respuestas a estimulación galvánica, las respuestas varían desde 0 a 43,4°/s, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,82$ ) entre tipos de lesión axonal.*

## 1.5. VOR en sujetos con sección axonal completa

A diferencia de los anteriores grupos, los sujetos con sección completa de nervio vestibular presentaban nistagmo espontáneo, por lo tanto la valoración del VOR evocado por GVS fue valorado de manera distinta a los demás grupos de sujetos.

Para determinar si los sujetos de este grupo presentaban respuesta a GVS, se comparó la Velocidad de fase lenta (SPV) del nistagmo espontáneo, con la SPV del nistagmo intra-estímulo durante la exposición a GVS. Los resultados mostraron que la GVS **no** provocó un cambio significativo en la SPV del nistagmo de estos sujetos.

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

### Análisis estadístico 13

Comparación de la SPV del nistagmo en:  
SUJETOS CON SECCIÓN AXONAL COMPLETA

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p = 0,835$

Se utiliza: Paired t-test

Condición	Promedio	Desviación estándar	Error estándar
Nistagmo espontáneo	1,750	1,418	0,709
Cátodo lado seccionado	3,600	0,762	0,381

$t = -1,986$  con 3 grados de libertad ( $p = 0,141$ ).

IC95% para la diferencia de promedios: -4,814 a 1,114.

La diferencia que existe entre las condiciones no es suficiente para excluir la posibilidad de que ésta se deba al azar ( $p = 0,141$ ).

### Análisis estadístico 14

Comparación de la SPV del nistagmo en:  
SUJETOS CON SECCIÓN AXONAL COMPLETA

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $<0,050$

Se utiliza: Wilcoxon Signed Rank Test

Condición	Mediana	25%	75%
Nistagmo espontáneo	2,000	0,300	2,950
Cátodo en lado no seccionado	2,100	0,400	4,700

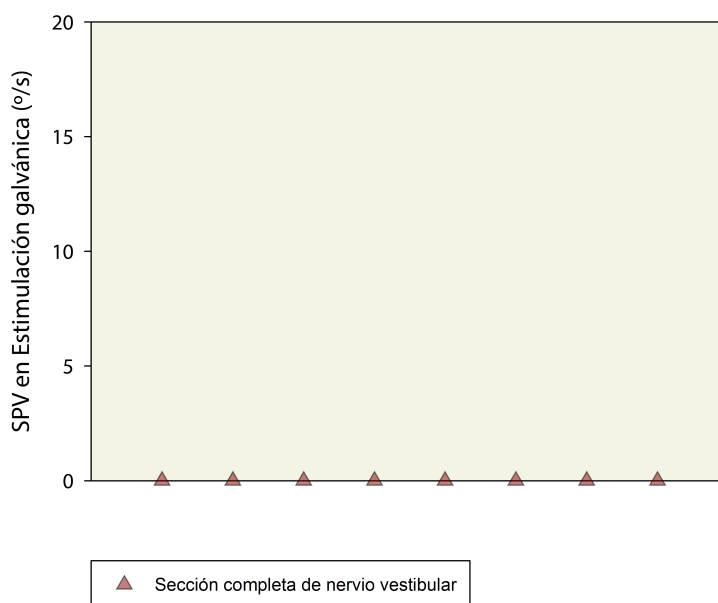
$W = 4,000$   $T+ = 7,000$   $T- = -3,000$

Estadístico Z = 0,730 ( $p = 0,625$ ).

La diferencia que existe entre las condiciones no es suficiente para excluir la posibilidad de que ésta se deba al azar ( $p = 0,625$ ).

## 1.5 VOR en sujetos con sección axonal completa

Por lo tanto, los sujetos con sección axonal completa mostraron ausencia de respuesta en todas las condiciones (tanto con cátodo en el oído intervenido como en el sano) como se ve en la Figura 39.



*Figura 39: Sección axonal: respuestas a estimulación galvánica, hay ausencia de respuesta en todos los sujetos.*

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

### 1.6. Comparación del VOR entre grupos

Las respuestas vestibulo-oculares a GVS entre los cuatro primeros grupos (es decir: sujetos sanos, sujetos con patología laberíntica, sujetos con patología desmielinizante y sujetos con patología axonal) no presentaron diferencias estadísticamente significativas, ya que todos los grupos mostraron HSPV similares, indiferente de cual tipo de patología presentasen.

Este resultado es fundamental para otorgar validez al uso de GVS como estímulo adecuado para el estudio del VSM, debido a que indica la correcta y equiparable estimulación de los núcleos vestibulares incluso en sujetos con patologías vestibulares.

Los resultados estadísticos de estos 4 primeros grupos pueden verse a continuación, en el cuadro de Análisis estadístico 15:



## 1.6 Comparación del VOR entre grupos

### Análisis estadístico 15

Comparación de grupos:

SUJETOS SANOS

SUJETOS CON PATOLOGÍA LABERÍNTICA

SUJETOS CON PATOLOGÍA DESMIELINIZANTE

SUJETOS CON PATOLOGÍA AXONAL

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Grupo	Mediana	25 %	75 %
Sanos	4,850	2,425	8,100
P. laberíntica	4,950	2,425	7,800
P. desmielinizante	3,150	0,000	8,475
P. axonal	4,100	1,400	9,900

$H = 4,356$  con 3 grados de libertad ( $p = 0,226$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,226$ ).

Sin embargo, el grupo de sujetos con sección axonal completa sí fue significativamente diferente a todos los demás grupos de sujetos, determinado a través del Test de comparaciones múltiples de Dunn que se muestra a continuación en el cuadro de Análisis estadístico 16:

# 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

## Análisis estadístico 16

Comparación de grupos:

SUJETOS SANOS

SUJETOS CON PATOLOGÍA LABERÍNTICA

SUJETOS CON PATOLOGÍA DESMIELINIZANTE

SUJETOS CON PATOLOGÍA AXONAL

SUJETOS CON SECCIÓN AXONAL COMPLETA

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks

Grupo	Mediana	25%	75%
Sanos	4,850	2,425	8,100
P. laberíntica	4,950	2,425	7,800
P. desmielinizante	3,150	0,000	8,475
P. axonal	4,100	1,400	9,900
Sección axonal	0,000	0,000	0,000

$H = 20,795$  con 4 grados de libertad ( $p < 0,001$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos es mayor que lo que podría esperarse por el azar; hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

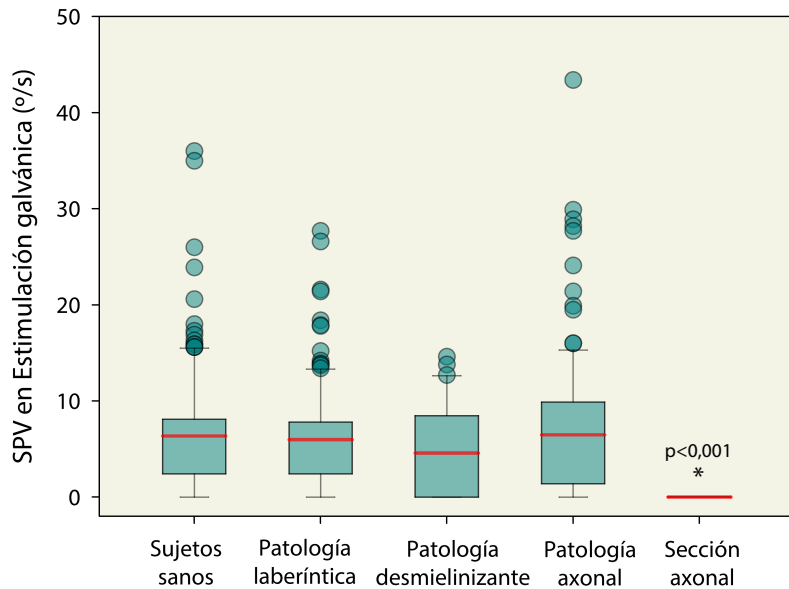
Para aislar el grupo o grupos que difieren de los demás, debe utilizarse un procedimiento de comparaciones múltiples.

Test de Comparaciones Múltiples (con el Método Dunn):

Comparación	Dif. de rangos	Q	p
Sección axonal vs Sanos	198,406	4,193	$< 0,05$
Sección axonal vs P. laberíntica	192,989	4,058	$< 0,05$
Sección axonal vs P. desmielinizante	151,972	2,977	$< 0,05$
Sección axonal vs P. axonal	180,427	3,779	$< 0,05$

## 1.6 Comparación del VOR entre grupos

Una representación gráfica de estos resultados puede verse en la Figura 40.



**Figura 40:** Respuestas a estimulación galvánica entre grupos: no se encontró diferencias en las respuestas de los primeros 4 grupos ( $p=0,226$ ), pero se observó ausencia de respuestas en el grupo de sujetos con sección axonal ( $p<0,001$ ). La línea roja representa el promedio.

## 1. RESPUESTAS VESTÍBULO-OCULARES

---

Observar respuestas presentes en los sujetos *no neurectomizados* nos permite establecer que hemos sido capaces de estimular los núcleos vestibulares de estos sujetos, a pesar de que presentaban patologías que podrían haber alterado la transmisión de un estímulo galvánico.

Más aún, la ausencia de diferencias en la velocidad promedio de las respuestas vestibulo-oculares, nos sugiere que la GVS provee equiparable información a los núcleos vestibulares de todos los sujetos *no neurectomizados*. Esta característica de la GVS es fundamental para poder obtener conclusiones válidas a partir de la observación de los movimientos oculares de estos sujetos.

Como efectos adversos de la prueba, se debe mencionar que todos los sujetos refirieron una leve a moderada sensación de escozor en el sitio de estimulación, y 2 sujetos refirieron cefalea que duró varias horas tras el experimento (ambos sujetos pertenecían al grupo de voluntarios sanos).

## 2

# Simetría

### **¿Por qué la simetría es importante?**

La simetría del reflejo vestibulo-ocular durante la GVS ya ha sido descrita en el año 2003 por MacDougall *et al* (115). Esta propiedad de la GVS apoya la elección de su uso como estímulo adecuado para estudiar el almacenamiento de velocidad vestibular en condiciones patológicas, y es allí dónde radica su importancia. La presencia de simetría intra-estímulo

## 2. SIMETRÍA

---

indica la capacidad de la GVS de proveer de información vestibular de forma simétrica a ambos núcleos vestibulares, lo que es fundamental para poder estudiar en qué condición se encuentra el VSM en un sujeto cuya patología vestibular periférica puede afectar la efectividad del estímulo que utilizemos; un estímulo capaz de estimular a los núcleos vestibulares con la misma efectividad en un sujeto sano y en un sujeto con una patología vestibular, nos permitirá valorar realmente cómo se ha adaptado el VSM a una enfermedad vestibular específica.

### 2.1. Simetría en sujetos sanos

Como cabía esperar, los sujetos sanos no mostraron diferencias en la velocidad del VOR al ser sometidos a las condiciones CLAR y ALCR ( $p=0,45$ , véase Figura 41). Los resultados estadísticos pueden verse a continuación:

#### Análisis estadístico 17

Comparación de condiciones de estimulación en:  
SUJETOS SANOS

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25%	75%
Condición CLAR	4,800	2,175	7,600
Condición ALCR	5,050	2,800	8,850

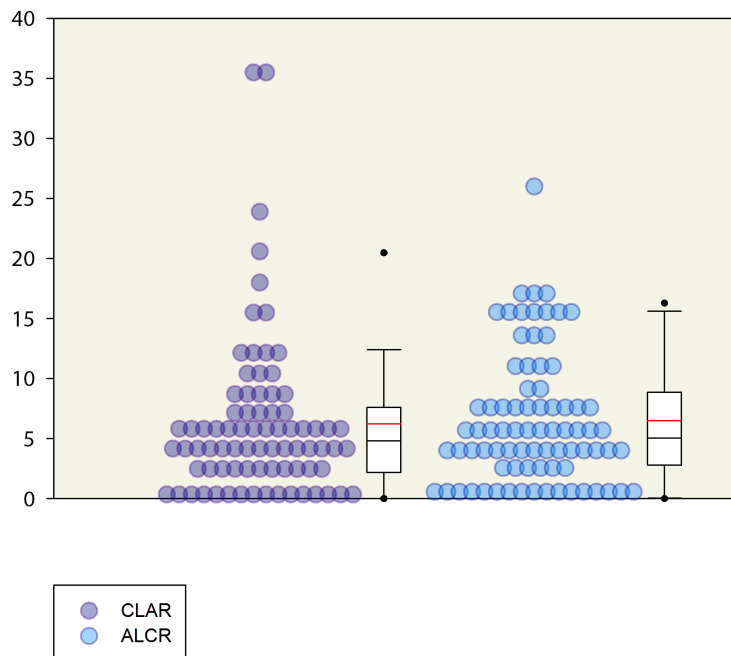
Estadístico Mann-Whitney U = 2979,000

T = 6219,000 ( $p = 0,451$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,451$ ).

## 2. SIMETRÍA

---



**Figura 41:** Sujetos sanos: simetría de respuestas durante GVS, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,45$ ).



## 2.2. Simetría en sujetos con patología laberíntica

En los sujetos con patología laberíntica no se observó diferencias en la velocidad del VOR al ser sometidos a las condiciones CLAR y ALCR ( $p=0,78$ , véase Figura 42), a pesar de la presencia de un déficit de la función laberíntica. Los resultados del análisis estadístico se muestran a continuación:

### Análisis estadístico 18

Comparación de condiciones de estimulación en:  
SUJETOS CON PATOLOGÍA LABERÍNTICA

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25 %	75 %
Condición CLAR	4,950	2,500	7,425
Condición ALCR	5,300	1,875	8,400

Estadístico Mann-Whitney  $U = 2115,500$

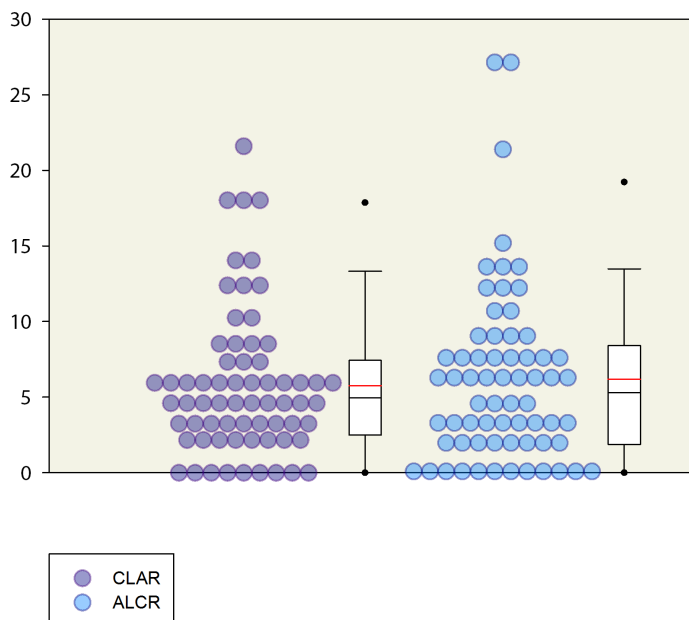
$T = 4326,500$  ( $p = 0,777$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,777$ ).

## 2. SIMETRÍA

---

Esta propiedad sitúa a la GVS como un estímulo más adecuado que las pruebas rotatorias, vibratorias y calóricas para estimular de forma simétrica a los núcleos vestibulares, ya que no se ve afectado por la capacidad del laberinto posterior para procesar el estímulo.



**Figura 42:** Patología laberíntica: simetría de respuestas durante GVS, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,78$ ).

## 2.3 Simetría en sujetos con patología desmielinizante

### 2.3. Simetría en sujetos con patología desmielinizante

El los sujetos con patología desmielinizante tampoco se observó diferencias en la velocidad del VOR al ser sometidos a las condiciones CLAR y ALCR ( $p=0,6$ , véase Figura 43). El análisis estadístico se muestra a continuación:

#### Análisis estadístico 19

Comparación de condiciones de estimulación en:  
SUJETOS CON PATOLOGÍA DESMIELINIZANTE

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25%	75%
Condición CLAR	2,850	0,000	5,875
Condición ALCR	4,150	0,000	9,675

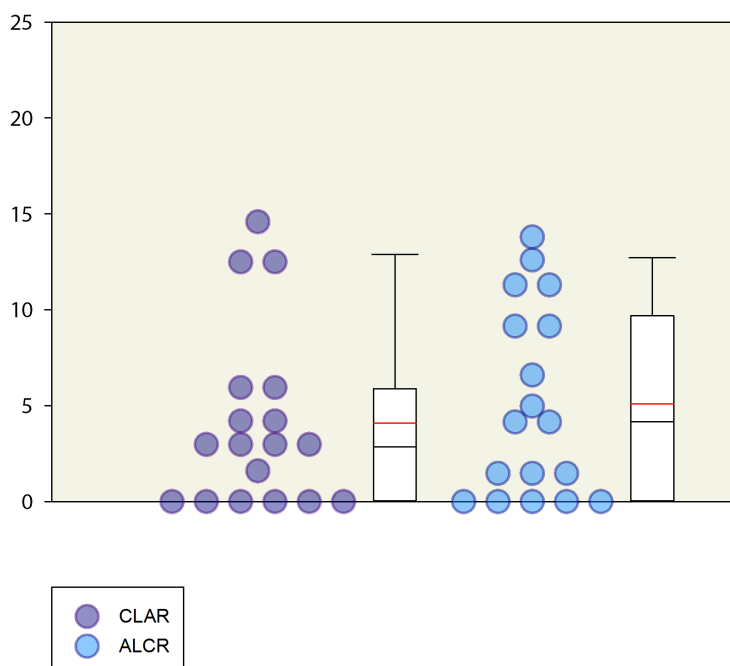
Estadístico Mann-Whitney  $U = 145,000$

$T = 316,000$  ( $p = 0,596$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,596$ ).

## 2. SIMETRÍA

---



*Figura 43: Patología desmielinizante: simetría de respuestas durante GVS, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,6$ ).*

### 2.4. Simetría en sujetos con patología axonal

También en los sujetos con patología axonal hubo ausencia de diferencias en la velocidad del VOR al ser sometidos a las condiciones CLAR y ALCR ( $p=0,43$ , véase Figura 44). Los resultados de análisis estadístico pueden verse a continuación:

#### Análisis estadístico 20

Comparación de condiciones de estimulación en:  
SUJETOS CON PATOLOGÍA AXONAL

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25%	75%
Condición CLAR	3,500	0,400	10,000
Condición ALCR	4,650	1,475	9,900

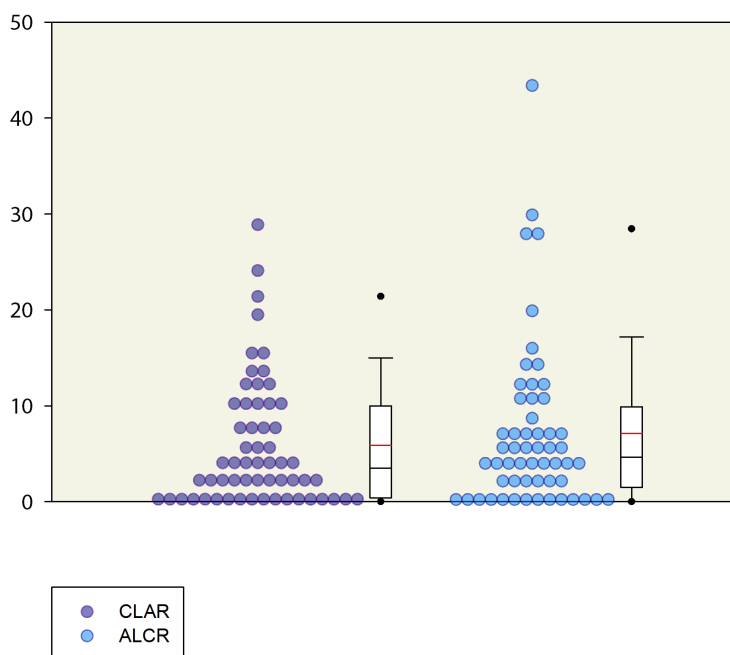
Estadístico Mann-Whitney U = 1511,000

T = 3389,000 ( $p = 0,429$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,429$ ).

## 2. SIMETRÍA

---



**Figura 44:** Patología axonal: simetría de respuestas durante GVS, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,43$ ).

## **2.5. Respuestas durante la estimulación del lado patológico**

La simetría observada en estos sujetos es un argumento que apoya la estimulación simétrica de los núcleos vestibulares en sujetos cuya patología es *bilateral*, sin embargo hay 2 grupos de sujetos que presentan patología unilateral, en cuyo caso no es suficiente la determinación de simetría. En estos sujetos con patología unilateral se hace necesaria la comparación de las respuestas del lado patológico con las del lado sano, para poder afirmar correctamente que estamos estimulando de forma equiparable los núcleos vestibulares a pesar de la existencia de patología.

Los grupos que requieren de esta comparación son: los sujetos con EM unilateral, y los sujetos con patología axonal (sujetos con neuritis vestibular, schwannoma vestibular irradiado o bajo observación).

## 2. SIMETRÍA

---

### 2.5.1. Sujetos con EM unilateral

Se determinó que no hubo diferencias en el VOR entre la estimulación del lado patológico y del lado sano ( $p=0,86$ ; véase Figura 45), en el análisis estadístico que se muestra a continuación:

#### Análisis estadístico 21

Comparación de condiciones de estimulación en:

LADO PATOLÓGICO SUJETOS CON EM UNILATERAL

LADO SANO SUJETOS CON EM UNILATERAL

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

Grupo	Mediana	25%	75%
Cátodo en lado patológico	5,000	2,800	7,800
Cátodo en lado sano	5,700	2,400	8,400

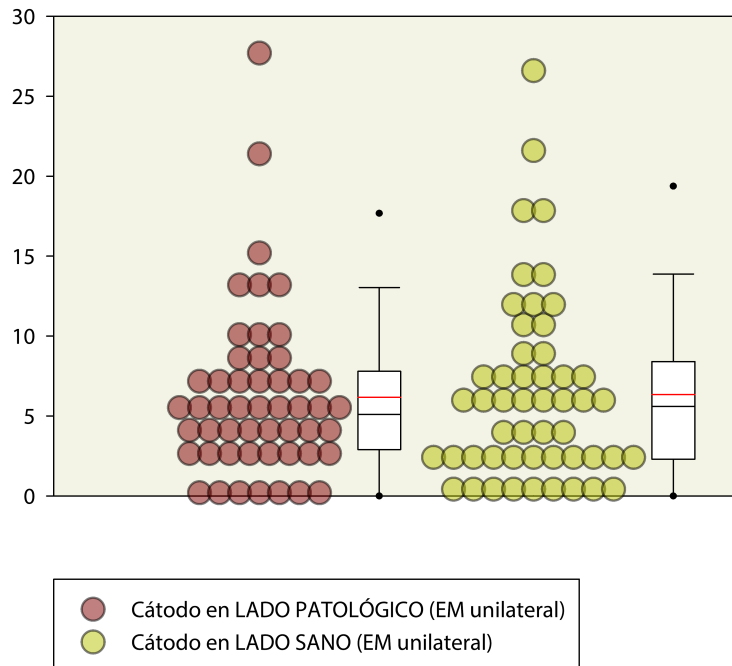
Estadístico Mann-Whitney  $U = 1273,000$

$T = 2599,000$  ( $p = 0,856$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,856$ ).



## 2.5 Respuestas durante la estimulación del lado patológico



**Figura 45:** EM unilateral: VOR con cátodo en lado patológico/sano, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,86$ ).

## 2. SIMETRÍA

---

### 2.5.2. Sujetos con patología axonal (unilateral)

Al igual que en el caso anterior, los sujetos con patología axonal tampoco mostraron diferencias en el VOR entre la estimulación del lado patológico y del lado sano ( $p=0,44$ ; véase Figura 46). El análisis estadístico se muestra a continuación:

#### Análisis estadístico 22

Comparación de condiciones de estimulación en:

LADO PATOLÓGICO SUJETOS CON PATOLOGÍA AXONAL

LADO SANO SUJETOS CON PATOLOGÍA AXONAL

Test de Normalidad (Shapiro-Wilk):  $p < 0,050$

Se utiliza: Mann-Whitney Rank Sum Test

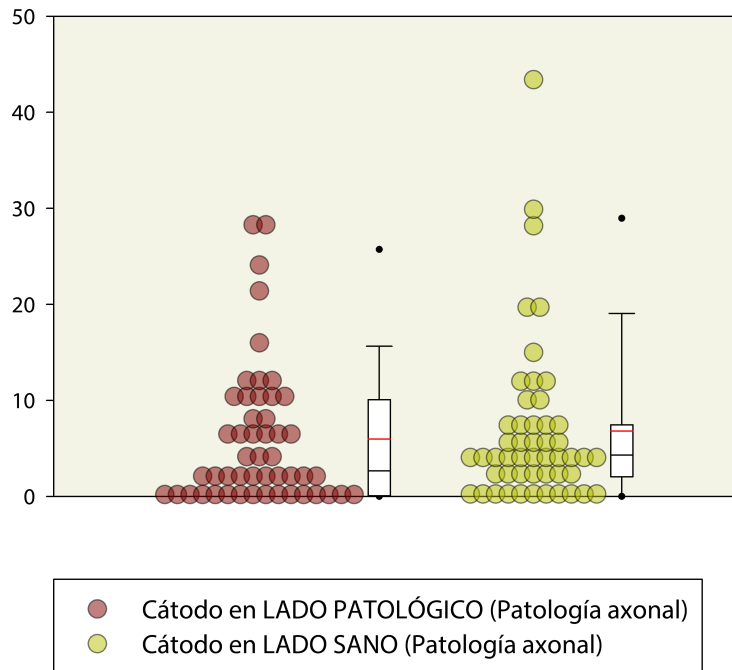
Grupo	Mediana	25%	75%
Cátodo en lado patológico	2,650	0,000	10,075
Cátodo en lado sano	4,300	2,050	7,450

Estadístico Mann-Whitney U = 1138,500

T = 2413,500 ( $p = 0,442$ ).

La diferencia de la mediana entre los grupos no es suficiente para excluir la posibilidad de que esta diferencia se deba a variabilidad aleatoria; no hay una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,442$ ).

## 2.5 Respuestas durante la estimulación del lado patológico



**Figura 46:** Patología axonal: VOR con cátodo en lado patológico/sano, no se encontró diferencias en las respuestas ( $p=0,44$ ).

## 2. SIMETRÍA

---

Observar que la GVS es capaz de evocar VOR de magnitud equiparable al posicionarla en cualquiera de los dos lados de la cabeza, incluso en sujetos con patologías unilaterales, es el elemento definitorio que permite asegurar que la GVS es adecuada para el estudio del VSM, ya que sabemos que la información que estamos aportando a los núcleos vestibulares es de igual magnitud, cualquiera sea la condición de los receptores y las vías periféricas.

Dado que proveemos de información simétrica (y similar entre grupos de patologías distintas) a los núcleos vestibulares, las respuestas que encontremos serán una manifestación de la adaptación del VSM a sus condiciones de funcionamiento. De esta manera podremos saber que diferencias en las respuestas post-estímulo (respuestas provocadas por el VSM) serán causadas por el mismo VSM, y no por diferencias en la cantidad de información que obtiene a través del estímulo galvánico.

# 3

## Nistagmo post-estímulo

### ¿Por qué el nistagmo post-estímulo es importante?

Porque es el fenómeno clave que nos dará información acerca del funcionamiento del VSM. Una vez que la GVS acaba, el flujo de información vestibular también acaba con él, sin embargo hubo sujetos en los cuales se prolongó el nistagmo más allá del fin del estímulo. Esta prolongación presentó además la característica de ser por medio de nistagmo con dirección inversa a la que el sujeto había presentado intra-estímulo.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

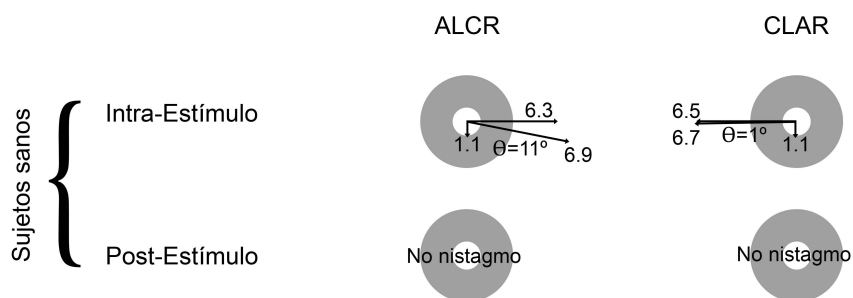
---

En ausencia de estímulos externos, una vez terminada la estimulación con GVS, la única estructura capaz de prolongar las señales vestibulares y provocar nistagmo post-estímulo es el VSM.

Por tal razón, la presencia y características de esta prolongación del nistagmo serán las claves que nos darán información acerca del estado del VSM en los sujetos con las condiciones patológicas que aquí se estudian.

### 3.1. Nistagmo post-estímulo en sujetos sanos

Los sujetos sanos presentaron nistagmo intra-estímulo como se puede ver en la Figura 47, sin embargo ninguno de ellos presentó nistagmo post-estímulo.



*Figura 47: Sujetos sanos: dirección y velocidades de fase lenta, ningún sujeto presentó nistagmo post-estímulo.  $\Theta$  representa el ángulo de inclinación del OSPV.*

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

#### 3.2. Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología laberíntica

Los sujetos con patología laberíntica fueron el **único** grupo de sujetos que, bajo estas condiciones de estimulación, desarrollaron nistagmo post-estímulo. Este nistagmo fue, en todos los casos, de dirección opuesta al nistagmo intraestímulo, como puede verse en la en la Figura 48.

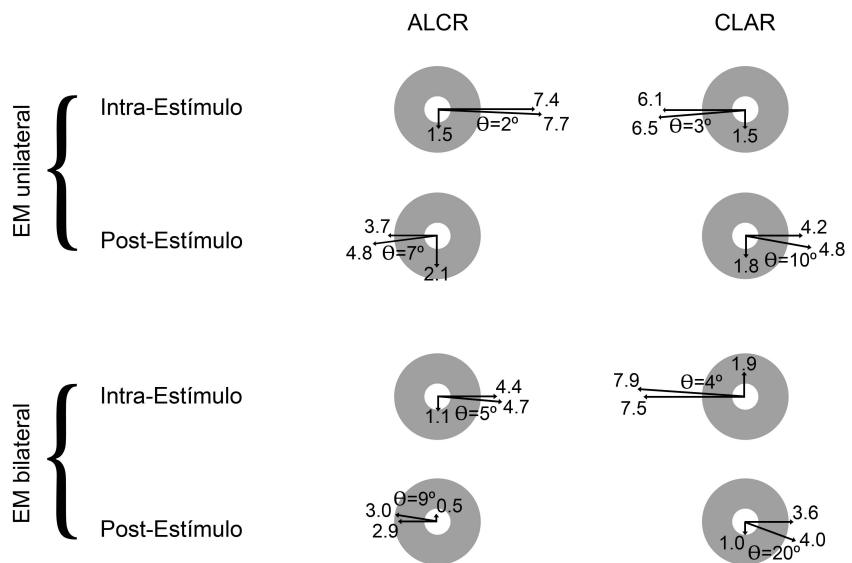
Dentro de este grupo, un 50,9 % de los sujetos con EM unilateral (26 sujetos) y un 66,7 % de los sujetos con EM bilateral (10 sujetos) mostraron nistagmo post-estímulo. En aquellos con EM unilateral, 10 sujetos presentaron nistagmo post-estímulo tras estimular el lado patológico, 8 sujetos lo presentaron tras ambas estimulaciones, y 8 sujetos lo presentaron tras la estimulación del lado considerado sano.

La SPV máxima alcanzada por el nistagmo post-estímulo fue aproximadamente la mitad de la velocidad alcanzada du-



### 3.2 Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología laberíntica

rante el nistagmo intra-estímulo. Ningún sujeto con ausencia de nistagmo intra-estímulo desarrolló nistagmo post-estímulo.



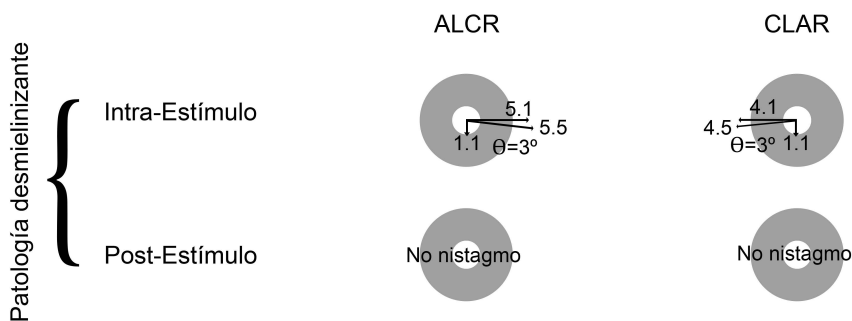
**Figura 48:** Patología laberíntica: dirección y velocidades de fase lenta, 50,9 % de los sujetos con EM unilateral y 66,7 % de los sujetos con EM bilateral presentaron nistagmo post-estímulo.  $\Theta$  representa el ángulo de inclinación del OSPV.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

### 3.3. Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología desmielinizante

En sujetos con patologías desmielinizantes tampoco se observó nistagmo post-estímulo, en ninguno de los sujetos. Ésto está representado en la Figura 49.

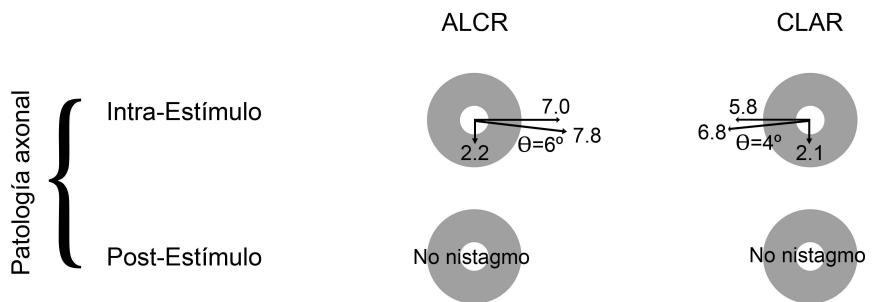


*Figura 49: Patología desmielinizante: dirección y velocidades de fase lenta, ningún sujeto presentó nistagmo post-estímulo.  $\ominus$  representa el ángulo de inclinación del OSPV.*

### 3.4 Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología axonal

## 3.4. Nistagmo post-estímulo en sujetos con patología axonal

Al estudiar a sujetos con patología axonal, ningún sujeto desarrolló nistagmo post-estímulo, como está representado en la Figura 50.



**Figura 50:** Patología axonal: dirección y velocidades de fase lenta, ningún sujeto presentó nistagmo post-estímulo.  $\ominus$  representa el ángulo de inclinación del OSPV.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

#### 3.5. Nistagmo post-estímulo en sujetos con sección axonal completa

Como ya ha sido mencionado antes, ningún sujeto de este grupo presentó nistagmo intra-estímulo, y por lo tanto, tampoco presentaron nistagmo post-estímulo, como se muestra en la Figura 51. Esta ausencia de nistagmo post-estímulo puede deberse a la ausencia de información que eramos capaces de entregar con GVS.

		ALCR	CLAR
Sección axonal	Intra-Estímulo	No nistagmo	No nistagmo
	Post-Estímulo	No nistagmo	No nistagmo

**Figura 51:** Sección axonal: dirección y velocidades de fase lenta, ningún sujeto presentó nistagmo inducido por GVS.

## 3.6. Nistagmo post-estímulo entre grupos

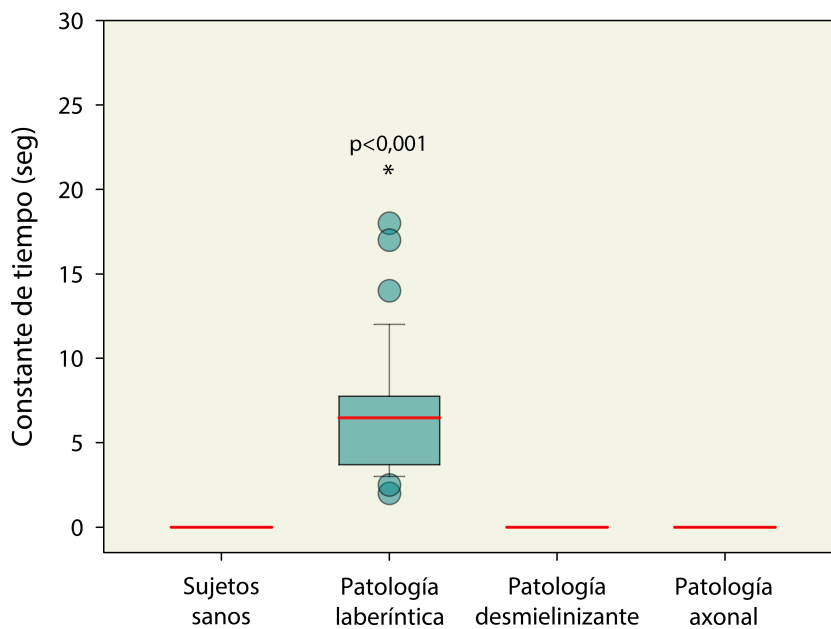
Los datos obtenidos han mostrado que, bajo nuestras condiciones específicas de estimulación (4mA durante 20 segundos), se obtiene una prolongación de la señal vestibular, manifestada como nistagmo post-estímulo, sólo en sujetos con patología laberíntica.

Esta prolongación de señal tuvo un tiempo de decaimiento (constante de tiempo) de 6 segundos en promedio en este grupo, aunque se manifestó en un rango entre 2 y 18 segundos, como puede verse en la Figura 52.

La presencia de prolongación de señal sólo en sujetos con patología laberíntica sugiere que, en este grupo de sujetos, el VSM ha almacenado **más** información de velocidad que en los demás grupos de sujetos, ya que habíamos demostrado que el estímulo galvánico les provee de equiparable información a todos los sujetos.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

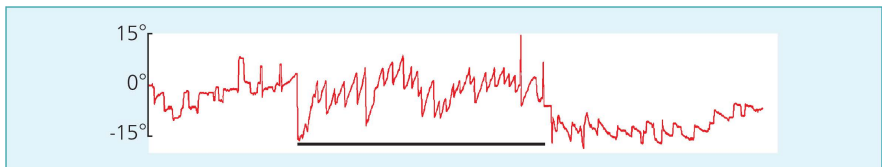
---



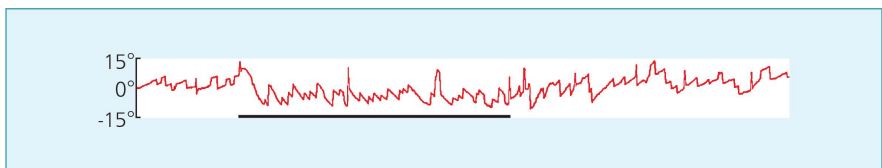
*Figura 52: Prolongación del VOR: sólo se observó nistagmo post-estímulo en sujetos con patología laberíntica, con una constante de tiempo promedio de 6 segundos. La línea roja representa el promedio.*

### 3.6 Nistagmo post-estímulo entre grupos

Ejemplos de sujetos que presentaron nistagmo post-estímulo se muestran a continuación:



**Figura 53:** Nistagmo post-estímulo en sujeto con EM: se observa inversión del nistagmo tras estimulación en condición CLAR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.



**Figura 54:** Nistagmo post-estímulo en sujeto con EM: se observa inversión del nistagmo tras estimulación en condición ALCR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

También se observó sujetos en los cuales sólo era identificable el nistagmo intra-estímulo, como en los ejemplos siguientes:

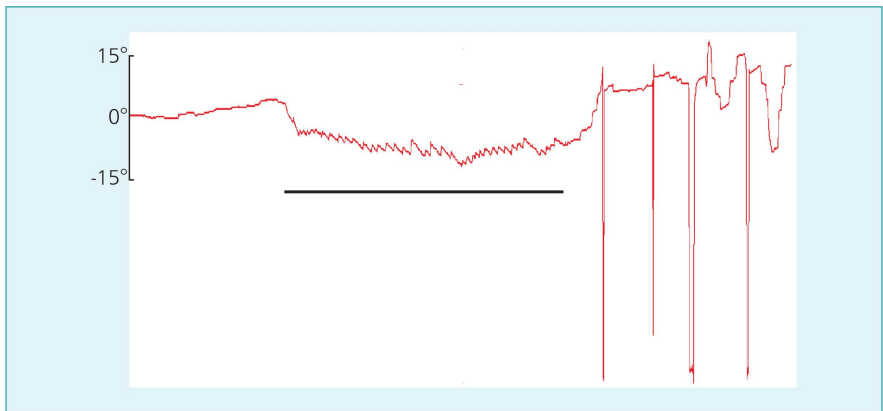


*Figura 55: Nistagmo intra-estímulo: se observa la presencia de nistagmo sólo durante la estimulación en condición CLAR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.*



### 3.6 Nistagmo post-estímulo entre grupos

---

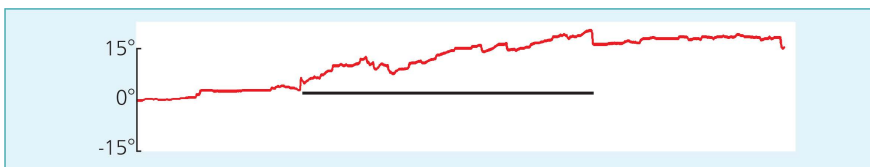


*Figura 56: Nistagmo intra-estímulo: se observa la presencia de nistagmo sólo durante la estimulación en condición ALCR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.*

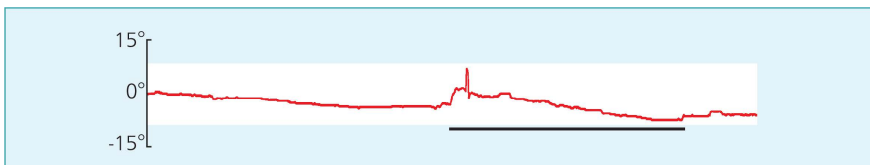
### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

Por último, hubo sujetos en los cuales no se observó nistagmo durante ni tras la estimulación con GVS, como se muestra en los ejemplos siguientes:



**Figura 57:** Ausencia de nistagmo: se observa ausencia de nistagmo durante la estimulación en condición CLAR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.



**Figura 58:** Ausencia de nistagmo: se observa ausencia de nistagmo durante la estimulación en condición ALCR. \*La barra negra en la parte inferior indica el periodo durante el cual el sujeto estuvo expuesto a GVS.

## 3.7. Constante de tiempo

Durante los 20 segundos de estimulación con GVS, todos los sujetos que desarrollaron nistagmo alcanzaron una velocidad de fase lenta relativamente estable, tanto en dirección horizontal, vertical y torsional; por lo tanto no era posible determinar ninguna constante de tiempo intra-estímulo, debido a la ausencia de decaimiento de velocidad suficiente para determinarla (ningún sujeto presentó un decaimiento por debajo de 37%).

En cambio, una vez terminada la estimulación con GVS, los sujetos que presentaron nistagmo mostraron una inversión tanto horizontal como torsional, que alcanzaba rápidamente la máxima velocidad decayendo lentamente en los siguientes segundos. Los sujetos con EM unilateral mostraron una mediana de la constante de tiempo de 5 segundos, y los sujetos con EM bilateral de 7 segundos. Ningún otro grupo de sujetos mostró nistagmo post-estímulo (véase Tabla 11).

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

Condición	Nistagmo post-estímulo	Constante de tiempo (seg)
<i>Sujetos sanos</i>	Ausente	-
<i>Sujetos con patología laberíntica</i>		
Enfermedad de Ménière unilateral	Presente en un 51 % de los sujetos	5
Enfermedad de Ménière bilateral	Presente en un 67 % de los sujetos	7
<i>Sujetos con patología desmielinizante</i>	Ausente	-
<i>Sujetos con patología axonal</i>	Ausente	-
<i>Sujetos con sección axonal</i>	Ausente	-

*Tabla 11: Resumen de las respuestas post-estímulo.*

### 3.8. Sub-análisis de los sujetos con EM

**¿Por qué sólo algunos sujetos con EM presentaron nistagmo post-estímulo? ¿Por qué no todos?**

Hasta ahora se ha observado que la mera presencia de patología laberíntica es la que determina la aparición de nistagmo post-estímulo, pero dentro de este grupo no todos los sujetos lo presentan. Para determinar si existe algún factor que determine quienes desarrollarán nistagmo post-estímulo se ha bus-

### 3.8 Sub-análisis de los sujetos con EM

cado diferencias en una serie de factores que podrían estar participando en este fenómeno, como puede verse en la Tabla 12.

	Sujetos sin nistagmo post-estímulo	Sujetos con nistagmo post-estímulo	Valor p
Años desde el inicio de la EM	3 (2-9,75)†	8 (3-24)	0,011
Estadio de la EM	3 (2-3,25)	3 (3-4)	0,228
Máxima SPV intra-estímulo	5,7 (2,4-8,65)	5,8 (2,85-7,6)	0,775
Crisis de vértigo en los últimos 6 meses	1,5 (0,0-4,5)	1,0 (0,0-7,0)	0,851

**Tabla 12:** Diferencias entre sujetos con y sin nistagmo post-estímulo.  
†Datos expresados como mediana y percentiles 25 - 75.

Sólo se observó que los sujetos con EM que desarrollan nistagmo post-estímulo tienen, a la vez, más años de evolución de la enfermedad que quienes no la desarrollan. Este hallazgo, sin embargo, podría corresponder a un *factor de confusión*, asociado al hecho de que el nistagmo post-estímulo es también más frecuente en sujetos con EM bilateral, y estos sujetos tienen a la vez más años de enfermedad.

### 3. NISTAGMO POST-ESTÍMULO

---

Para determinar si realmente este factor es determinante en la aparición de nistagmo post-estímulo, o simplemente es un factor de confusión, se ha valorado esta variable por separado en sujetos con EM unilateral (véase Tabla 13) y en sujetos con EM bilateral (véase Tabla 14).

---

	Sujetos sin nistagmo post-estímulo	Sujetos con nistagmo post-estímulo	Valor p
Años desde el inicio de la EM	3 (2-8)†	5 (3-16,75)	0,214

---

**Tabla 13:** Años de evolución de la enfermedad en sujetos con EM unilateral: factor de confusión. †Datos expresados como mediana y percentiles 25 - 75.

---

	Sujetos sin nistagmo post-estímulo	Sujetos con nistagmo post-estímulo	Valor p
Años desde el inicio de la EM	22 (3-35)†	21,5 (10,25-25,5)	1,000

---

**Tabla 14:** Años de evolución de la enfermedad en sujetos con EM bilateral: factor de confusión. †Datos expresados como mediana y percentiles 25 - 75.

### 3.8 Sub-análisis de los sujetos con EM

---

Con este análisis por separado es posible determinar que los años de evolución de la enfermedad **no** corresponden a un factor que se asocie a la aparición de nistagmo post-estímulo. Siendo hasta ahora la presencia de patología laberíntica el factor determinante en su aparición.





# 4

## Discusión

Los sujetos aquí estudiados han mostrado simetría de las respuestas tanto intra-estímulo como post-estímulo, en todos los grupos. Estos resultados son concordantes con lo observado por MacDougall *et al* en 2003 (115), y apoyan la elección de la GVS para proveer de información simétrica a ambos núcleos vestibulares, independientemente de la estructura anatómica dañada en el sujeto estudiado. La GVS induce la activación directa de las neuronas aferentes vestibulares primarias, como

#### 4. DISCUSIÓN

---

fue concluído por Spiegel *et al* (108) después de conducir experimentos en animales en 1943. Estudios posteriores han identificado que la GVS actúa en la zona más distal del nervio vestibular, específicamente en un área que ha sido denominada *spike trigger zone* (99, 106, 107), la cuál es el sitio donde se desencadenan los potenciales de acción naturales. La aparición de reflejo vestibulo-ocular en respuesta a estímulos galvánicos de muy baja intensidad en sujetos sanos apoya la hipótesis de que el *spike trigger zone* también es el sitio de acción de la GVS en humanos (109).

El resultado más interesante de este estudio ha sido la observación de nistagmo post-estímulo (una manifestación de la prolongación de las señales vestibulares) exclusivamente en sujetos con patología laberíntica. En nuestro caso se ha observado nistagmo post-estímulo en un 67 % de los sujetos con EM bilateral y en un 51 % de los sujetos con EM unilateral. Estos resultados pueden ser explicados considerando el hecho de que

---

el VSM es un mecanismo dinámico controlado por el cerebelo, por lo tanto es posible que en presencia de una hipofunción vestibular periférica (lo que implica una reducida información vestibular aferente), el VSM pueda estar más sensible a los pocos estímulos que recibe del nervio vestibular. En este contexto, una estimulación galvánica produciría una alta actividad en el nervio vestibular, lo que resultaría en un gran almacenamiento de velocidad en sujetos con patología laberíntica. Este hallazgo sugiere que el VSM podría encontrarse *hipersensible* en sujetos con patología laberíntica.

Esta hipótesis es concordante con el hecho de que el VSM se manifiesta con nistagmo de dirección cambiante (Nistagmo Periódico Alternante) en condiciones en las cuales pierde la inhibición cerebelosa y comienza a almacenar información descontroladamente. En nuestros sujetos con patología laberíntica, la prolongación de señales vestibulares se manifestó como nistagmo de dirección contraria a la presentada intra-estímulo, lo

#### 4. DISCUSIÓN

---

que es similar al comportamiento de un VSM que ha almacenado un exceso de información vestibular.

Los resultados de esta Tesis son diferentes a los encontrados por Kim *et al* (127), quién encontró nistagmo post-estímulo en 100 % de sujetos sanos y en 93 % de sujetos con pérdida completa de función vestibular unilateral (utilizando GVS con 2 mA durante 30 segundos). De igual manera los resultados de este estudio difieren de los encontrados por MacDougall *et al* (114) quién encontró nistagmo post-estímulo en 100 % de sujetos sanos (utilizando GVS con 5 mA durante 300 segundos). Sin embargo, los resultados de este estudio son consistentes con los publicados por Dieterich *et al* (128) quién describió nistagmo post-estímulo en 45 % de sujetos con arreflexia vestibular bilateral (utilizando GVS con 3 mA durante 6 segundos).

Estos resultados contradictorios pueden entenderse plenamente si recordamos que el VSM es un mecanismo adaptativo que responde progresivamente a medida que el estímulo que

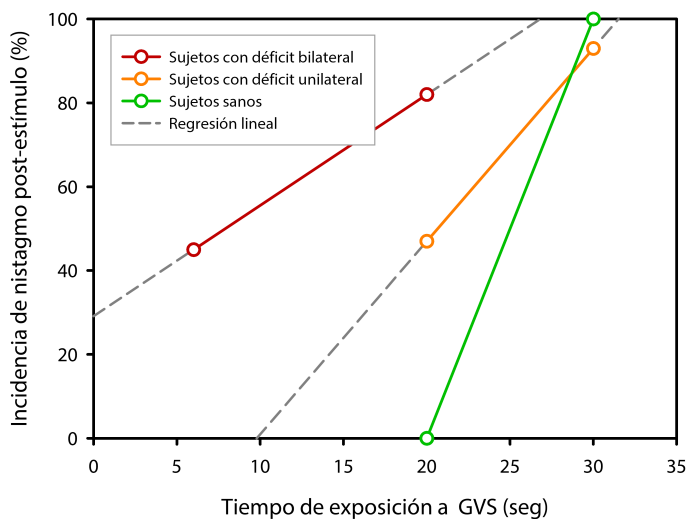
---

recibe es de mayor duración. Por lo tanto, mientras más largo sea el estímulo galvánico, más frecuente será la aparición de nistagmo post-estímulo. Esto explicaría por qué Dieterich *et al* (128) lo observó sólo en 45 % de sus sujetos tras aplicar el estímulo durante 6 segundos, mientras que MacDougall *et al* (114) lo observó en el 100 % de sus sujetos después de aplicar el estímulo durante 300 segundos. Por tanto, con estímulos galvánicos cortos, sólo sujetos con enfermedad laberíntica exhibirán nistagmo post-estímulo, mientras que con estímulos más largos, los sujetos sanos también lo exhibirán. Esta afirmación se puede observar fácilmente en la Figura 59.

Es destacable que algunos sujetos con EM unilateral presentaron nistagmo post-estímulo tras la estimulación del lado considerado sano. Esta situación, que a primera vista es inconsistente, puede explicarse en primer lugar porque los sujetos con EM unilateral pueden desarrollar durante el curso de su enfermedad una afectación bilateral, y es posible no se haya establecido aún la afectación del lado contrario en estos sujetos;

## 4. DISCUSIÓN

---



*Figura 59: Incidencia de nistagmo post-estímulo según la presencia de patología laberíntica: con estímulos cortos los sujetos con patología bilateral presentan precozmente nistagmo post-estímulo, pero a medida que se prolonga el estímulo, los sujetos con patología unilateral, y luego los sujetos sanos, también presentarán este fenómeno. † Este gráfico ha sido confeccionado utilizando los resultados de esta Tesis Doctoral, además de los datos publicados por Kim et al (127) y Dieterich et al (128).*

---

en segundo lugar, debe tenerse en cuenta que el VSM es una unidad de integración, y que se puede afectar de forma global con la lesión de sólo uno de los nervios vestibulares (21), por lo tanto la *hipersensibilidad* del VSM podría ser también un fenómeno global de este integrador, y no sólo manifestarse en el lado patológico.

Como puede verse en la información de la Tabla 10, los sujetos con patología laberíntica tenían una edad mayor que los sujetos sanos, sin embargo, es poco probable que una mayor edad esté relacionada con la aparición de nistagmo post-estímulo, en primer lugar porque los sujetos con patología axonal tenían la misma edad y no presentaron este fenómeno, y en segundo lugar, debido a que ha sido descrito que la capacidad de almacenamiento del VSM disminuye con la edad (129).

También se observó, dentro de los sujetos con enfermedad laberíntica, que una historia más larga de EM se asociaba a una mayor ocurrencia de nistagmo post-estímulo, no obstante, es-

#### 4. DISCUSIÓN

---

to resultó ser un *factor de confusión*, que fue desenmascarado al realizar un análisis por separado de los sujetos con EM unilateral y con EM bilateral. Este factor de confusión ha ocurrido porque el compromiso bilateral en la EM ocurre en sujetos con más años de evolución de la enfermedad. De esta manera, la ocurrencia de nistagmo post-estímulo parece estar relacionada únicamente a la mera presencia de patología laberíntica.

La constante de tiempo intra-estímulo no pudo ser determinada debido a que no se observó decaimiento en los 20 segundos que duró el estímulo. Por otro lado, la constante de tiempo post-estímulo se pudo observar fácilmente y fue determinada en 5 segundos para sujetos con EM unilateral y 7 segundos para sujetos con EM bilateral. Estos hallazgos son similares a los publicados por Kim *et al* (127), quién observó una constante de tiempo de 5 segundos utilizando un estímulo galvánico de 30 segundos de duración, pero por el contrario, son muy diferentes a los publicados por MacDougall *et al* (114) en donde se observa una constante de tiempo de 159 segundos tras



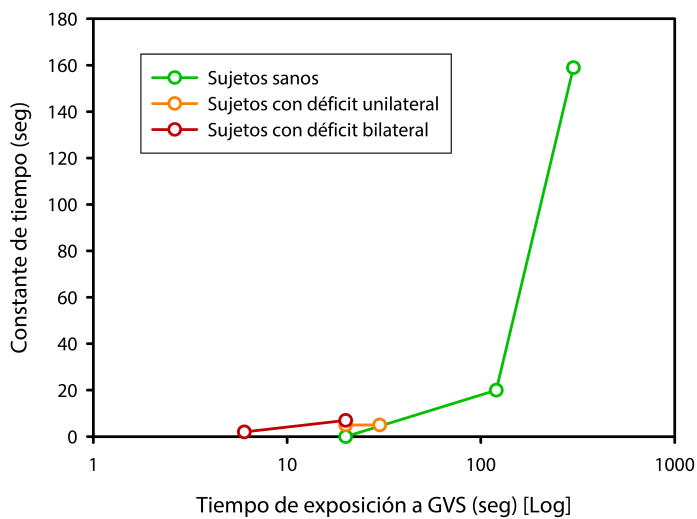
---

un estímulo galvánico de 300 segundos de duración. Una vez más, estos resultados pueden ser explicados por el funcionamiento normal del VSM. Mientras más largo el estímulo, más larga será la constante de tiempo. Esta tendencia puede ser observada gráficamente en la Figura 60.

Los hallazgos de esta Tesis Doctoral sugieren un incremento del almacenamiento de velocidad en sujetos con patología laberíntica. Sería interesante observar lo que ocurre en sujetos que se encuentran en la fase irritativa de una crisis de Ménière, o en sujetos con migraña vestibular, ya que sujetos en estas circunstancias podrían comportarse de otra manera que los sujetos aquí estudiados.

## 4. DISCUSIÓN

---



**Figura 60:** Tendencia al aumento de la Constante de tiempo: mientras mayor es el tiempo de exposición a GVS, mayor es la constante de tiempo del decaimiento post-estímulo. † Este gráfico ha sido confeccionado utilizando los resultados de esta Tesis Doctoral, además de los datos publicados por MacDougall et al (114), Kim et al (127) y Dieterich et al (128).

## **Parte IV**

# **Conclusiones finales**



# Conclusiones

- La GVS es capaz de provocar VOR en sujetos sanos, en sujetos con patología laberíntica, en sujetos con patología desmielinizante y en sujetos con patología axonal, pero no en sujetos con sección axonal completa.
- Observar VOR en respuesta a GVS nos permite establecer que estamos activando los núcleos vestibulares a pesar de la presencia de distintos tipos de patologías vestibulares.
- La ausencia de diferencias en la velocidad promedio del VOR entre sujetos con distintas patologías vestibulares

---

sugiere que la GVS es capaz de estimular de forma equiparable a los núcleos vestibulares a pesar de estas patologías.

- La simetría de las respuestas en sujetos con patologías bilaterales apoya la capacidad de la GVS de estimular de forma equiparable a los núcleos vestibulares.
- La ausencia de diferencias en el VOR entre el lado patológico y el sano en sujetos con patologías unilaterales también apoya la capacidad de la GVS de estimular de forma equiparable a los núcleos vestibulares.
- El nistagmo post-estímulo es el fenómeno clave que nos ha dado información acerca del funcionamiento del Almacenador de Velocidad, ya que éste es el único mecanismo capaz de prolongar las señales vestibulares.
- El nistagmo post-estímulo fue observado *únicamente* en

---

sujetos con patología laberíntica.

- No se encontró ningún otro factor asociado a la aparición de nistagmo post estímulo: se descartó que influyesen los años de evolución de la EM, el estadio de la EM, la máxima SPV intra-estímulo, y el número de crisis de vértigo en los últimos 6 meses. La mera presencia de patología laberíntica parece explicar la aparición de este fenómeno.
- Los datos sugieren que, con estímulos galvánicos cortos, sólo sujetos con patología laberíntica exhibirán nistagmo post-estímulo, mientras que con estímulos largos, los sujetos sanos también lo exhibirán.
- Se observa a partir de los resultados de múltiples investigadores, que mientras más largo el estímulo galvánico, más larga será la constante de tiempo del decaimiento post-estímulo.

- 
- La observación de nistagmo post-estímulo en sujetos con patología laberíntica sugiere que el Almacenador de Velocidad podría encontrarse *hipersensible* debido al déficit de información vestibular periférica.



# Bibliografía

- [1] Raphan T, Cohen B. *Velocity storage and the ocular response to multidimensional vestibular stimuli*. Rev Oculomot Res. 1985; 1:123–143. 8
- [2] Goldberg JM, Fernandez C. *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations*. J Neurophysiol. 1971 Jul;34(4):635–660. 10, 104
- [3] Cohen B, Matsuo V, Raphan T. *Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus*. J Physiol. 1977 Sep;270(2):321–344. 13, 27
- [4] Oman CM. *A heuristic mathematical model for the dynamics of sensory conflict and motion sickness*. Acta Otolaryngol Suppl. 1982; 392:1–44. 13
- [5] Laurens J, Droulez J. *Bayesian processing of vestibular information*. Biol Cybern. 2007 Apr;96(4):389–404. 14

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [6] Gizzi MS, Harper HW. *Suppression of the human vestibulo-ocular reflex by visual fixation or forced convergence in the dark, with a model interpretation.* Curr Eye Res. 2003 May;26(5):281–290. 24
- [7] Dai M, Klein A, Cohen B, Raphan T. *Model-based study of the human cupular time constant.* J Vestib Res. 1999;9(4):293–301. 25
- [8] Raphan T, Matsuo V, Cohen B. *Velocity storage in the vestibulo-ocular reflex arc (VOR).* Exp Brain Res. 1979 Apr;35(2):229–248. 25
- [9] Schiff D, Cohen B, Raphan T. *Nystagmus induced by stimulation of the nucleus of the optic tract in the monkey.* Exp Brain Res. 1988; 70(1):1–14. 27
- [10] Waespe W, Schwarz U. *Characteristics of eye velocity storage during periods of suppression and reversal of eye velocity in monkeys.* Exp Brain Res. 1986;65(1):49–58. 28, 49
- [11] Laurens J, Angelaki DE. *The functional significance of velocity storage and its dependence on gravity.* Exp Brain Res. 2011 May; 210(3-4):407–422. 29, 144
- [12] Laurens J, Meng H, Angelaki DE. *Computation of linear acceleration through an internal model in the macaque cerebellum.* Nat Neurosci. 2013 Nov;16(11):1701–1708. 36
- [13] Graybiel A, Johnson WH, Money KE, Malcolm RE, Jennings GL. *Oculogravic illusion in response to straight-ahead accelera-*

- tion of CF-104 aircraft. Aviat Space Environ Med.* 1979 Apr; 50(4):382–386. 36
- [14] Angelaki DE. *Three-dimensional organization of otolith-ocular reflexes in rhesus monkeys. III. Responses To translation.* J Neurophysiol. 1998 Aug;80(2):680–695. 37
- [15] Zupan LH, Merfeld DM. *Human ocular torsion and perceived roll responses to linear acceleration.* J Vestib Res. 2005;15(4):173–183. 37
- [16] Paige GD, Tomko DL. *Eye movement responses to linear head motion in the squirrel monkey. II. Visual-vestibular interactions and kinematic considerations.* J Neurophysiol. 1991 May;65(5):1183–1196. 38
- [17] Laurens J, Straumann D, Hess BJM. *Processing of angular motion and gravity information through an internal model.* J Neurophysiol. 2010 Sep;104(3):1370–1381. 43
- [18] Holstein GR, Martinelli GP, Cohen B. *The ultrastructure of GABA-immunoreactive vestibular commissural neurons related to velocity storage in the monkey.* Neuroscience. 1999;93(1):171–181. 47
- [19] Katz E, Vianney de Jong JM, Buettner-Ennever J, Cohen B. *Effects of midline medullary lesions on velocity storage and the vestibulo-ocular reflex.* Exp Brain Res. 1991;87(3):505–520. 47

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [20] Wearne S, Raphan T, Cohen B. *Contribution of vestibular commissural pathways to spatial orientation of the angular vestibuloocular reflex*. J Neurophysiol. 1997 Aug;78(2):1193–1197. 47
- [21] Cohen B, Suzuki JI, Raphan T. *Role of the otolith organs in generation of horizontal nystagmus: effects of selective labyrinthine lesions*. Brain Res. 1983 Oct;276(1):159–164. 49, 213
- [22] Cohen B, Uemura T, Takemori S. *Effects of labyrinthectomy on optokinetic nystagmus (OKN) and optokinetic after-nystagmus (OKAN)*. Int J Equilib Res. 1973 Jun;3(1):88–93. 49
- [23] Cohen B, Henn V, Raphan T, Dennett D. *Velocity storage, nystagmus, and visual-vestibular interactions in humans*. Ann N Y Acad Sci. 1981;374:421–433. 49
- [24] Angelaki DE, Hess BJ. *The cerebellar nodulus and ventral uvula control the torsional vestibulo-ocular reflex*. J Neurophysiol. 1994 Sep;72(3):1443–1447. 49
- [25] Waespe W, Cohen B, Raphan T. *Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula*. Science. 1985 Apr;228(4696):199–202. 49
- [26] Jeong HS, Oh JY, Kim JS, Kim J, Lee AY, Oh SY. *Periodic alternating nystagmus in isolated nodular infarction*. Neurology. 2007 Mar;68(12):956–957. 49

- [27] Solomon D, Cohen B. *Stimulation of the nodulus and uvula discharges velocity storage in the vestibulo-ocular reflex*. Exp Brain Res. 1994;102(1):57–68. 49
- [28] Cohen B, Helwig D, Raphan T. *Baclofen and velocity storage: a model of the effects of the drug on the vestibulo-ocular reflex in the rhesus monkey*. J Physiol. 1987 Dec;393:703–725. 51
- [29] Ménière P. *Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme [Memory on lesions of the inner ear leading to symptoms of apoplectiform cerebral congestion]*. Gaz Med Paris. 1861 Sep;16(38):597–601. 53
- [30] Ménière P. *Maladie de l'oreille interne offrant les symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme [Disease of the inner ear with symptoms of apoplectiform cerebral congestion]*. Gaz Med Paris. 1861 Feb;16(6):88–89. 54
- [31] Ménière P. *Nouveaux documents relatifs aux lésions de l'oreille interne caractérisées par des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme [New documents related to damage to the inner ear characterized by symptoms of apoplectiform cerebral congestion]*. Gaz Med Paris. 1861 Apr;16(15):239–240. 54
- [32] Parry RH. *A case of tinnitus and vertigo treated by division of the auditory nerve*. J Laryngol Otol. 1904;19:402–406. 55
- [33] Dandy W. *Meniere's disease: its diagnosis and method of treatment*. Arch Surg. 1928 Jun;16(6):1127–1152. 55

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [34] Guild SR. *The circulation of the endolymph*. Am J Anat. 1927 Mar; 39(1):57–81. 55
- [35] Portmann G. *Vertigo: Surgical treatment by opening saccus endolymphaticus*. Arch Otolaryngol. 1927;6:309–315. 56
- [36] Lindsay JR. *Effect of obliteration of the endolymphatic sac and duct in the monkey*. Arch Otolaryngol. 1947 Jan;45(1):1–13. 56
- [37] Lindsay JR, Schuknecht HF, Neff WD, Kimura RS. *Obliteration of the endolymphatic sac and the cochlear aqueduct*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1952 Sep;61(3):697–716. 56
- [38] Kimura RS, Schuknecht HF. *Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac*. Pract Otolaryngol. 1965;27:343–354. 57
- [39] Hallpike CS, Cairns H. *Observations on the pathology of Meniere's Syndrome*. Proc R Soc Med. 1938 Sep;31(11):1317–1336. 57
- [40] Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. *Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops?* Otol Neurotol. 2005 Jan;26(1):74–81. 58
- [41] Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. *Meniere's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989 Nov;98(11):873–883. 60

- [42] Schuknecht H. *Schuknecht's Pathology of the Ear*, chapter Endolymphatic Hydrops. 3rd edition. PMPH-USA. 2010;pp. 572–598. 60
- [43] Schuknecht HF, Gulya AJ. *Endolymphatic hydrops. An overview and classification*. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1983;106:1–20. 61
- [44] Coelho DH, Lalwani AK. *Medical management of Ménière's disease*. Laryngoscope. 2008 Jun;118(6):1099–1108. 61
- [45] Yamamoto E, Mizukami C. *Development of the vestibular aqueduct in Ménière's disease*. Acta Otolaryngol Suppl. 1993;504:46–50. 61
- [46] Kimura RS. *Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. A study on endolymphatic hydrops*. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1967 Aug; 76(3):664–687. 63
- [47] Brookes GB. *Circulating immune complexes in Meniere's disease*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1986 May;112(5):536–540. 63
- [48] Evans KL, Baldwin DL, Bainbridge D, Morrison AW. *Immune status in patients with Ménière's disease*. Arch Otorhinolaryngol. 1988;245(5):287–292. 63

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [49] Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. *Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease*. Laryngoscope. 1997 Feb;107(2):211–215. 63
- [50] Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. *High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Menière's disease*. PLoS One. 2011;6(10):e26759. 63
- [51] Klockars T, Kentala E. *Inheritance of Meniere's disease in the Finnish population*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Jan; 133(1):73–77. 63
- [52] Morrison AW. *Anticipation in Menière's disease*. J Laryngol Otol. 1995 Jun;109(6):499–502. 63
- [53] Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, Price SD, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. *Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Meniere's disease*. Hum Mol Genet. 2015 Feb;24(4):1119–1126. 64
- [54] Calenoff E, Zhao JC, Derlacki EL, Harrison WH, Selmeczi K, Dutra JC, Olson IR, Hanson DG. *Patients with Menière's disease possess IgE reacting with herpes family viruses*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 Aug;121(8):861–864. 64
- [55] Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. *Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Menière's disease patients*. Am J Otol. 1994 Sep;15(5):639–643. 64



## BIBLIOGRAFÍA

---

- [56] Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. *Migraine and Ménière's disease: is there a link?* Neurology. 2002 Dec;59(11):1700–1704. 64
- [57] Schuknecht HF, Igarashi M. *Pathophysiology of Meniere's disease*, chapter Controversial aspects of Meniere's disease. 1st edition. New York: Thieme. 1986;p. 46. 64
- [58] Lawrence M, McCabe BF. *Inner-ear mechanics and deafness. Special consideration of Meniere's syndrome.* J Am Med Assoc. 1959 Dec;171:1927–1932. 64
- [59] Duvall A 3rd, Santi PA, Hukee MJ. *Cochlear fluid balance. A clinical/research overview.* Ann Otol Rhinol Laryngol. 1980;89(4 Pt 1):335–341. 65
- [60] Brown DH, McClure JA, Downar-Zapolski Z. *The membrane rupture theory of Menière's disease—is it valid?* Laryngoscope. 1988 Jun;98(6 Pt 1):599–601. 65
- [61] Jia XH, Liang Q, Chi ZC, Dai PD, Zhang TY, Wang TF. *[Morphological changes associated with low-tone hearing loss in guinea pig models of early endolymphatic hydrops].* Sheng Li Xue Bao. 2012 Feb;64(1):48–54. 65
- [62] Tsuji K, Velázquez-Villaseñor L, Rauch SD, Glynn RJ, Wall C 3rd, Merchant SN. *Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Meniere's disease.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 2000 May;181:26–31. 65

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [63] Saeed SR. *Fortnightly review. Diagnosis and treatment of Ménière's disease*. BMJ. 1998 Jan;316(7128):368–372. 66, 67
- [64] Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez P, Sanz R, Orts M, Marco J, Barona R, Tapia MC, Aran I, Cenjor C, Perez N, Morera C, Ramirez R. *Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Nov;134(11):1149–1154. 67
- [65] Sevilla-Garcia MA, Boleas-Aguirre MS, Perez-Fernandez N. *The limits of stability in patients with Ménière's disease*. Acta Otolaryngol. 2009 Mar;129(3):281–288. 67
- [66] *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation Inc. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease*. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995 Sep;113(3):181–185. 68, 133, 147
- [67] Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. *Diagnostic criteria for Menière's disease*. J Vestib Res. 2015;25(1):1–7. 68
- [68] Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Perez Fernandez N. *Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease*. Otol Neurotol. 2006 Oct;27(7):945–950. 71

- [69] McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. *What does the head impulse test versus caloric dissociation reveal about vestibular dysfunction in Ménière's disease?* *Ann N Y Acad Sci.* 2015 Apr;1343:58–62. 72
- [70] Lin D, Hegarty JL, Fischbein NJ, Jackler RK. *The prevalence of incidental acoustic neuroma.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;131(3):241–244. 74
- [71] Propp JM, McCarthy BJ, Davis FG, Preston-Martin S. *Descriptive epidemiology of vestibular schwannomas.* *Neuro Oncol.* 2006 Jan;8(1):1–11. 74
- [72] Edwards CG, Schwartzbaum JA, Lönn S, Ahlbom A, Feychting M. *Exposure to loud noise and risk of acoustic neuroma.* *Am J Epidemiol.* 2006 Feb;163(4):327–333. 74, 75
- [73] Eldridge R, Parry D. *Vestibular schwannoma (acoustic neuroma). Consensus development conference.* *Neurosurgery.* 1992 Jun; 30(6):962–964. 74
- [74] Sughrue ME, Yeung AH, Rutkowski MJ, Cheung SW, Parsa AT. *Molecular biology of familial and sporadic vestibular schwannomas: implications for novel therapeutics.* *J Neurosurg.* 2011 Feb; 114(2):359–366. 75
- [75] Preston-Martin S, Thomas DC, Wright WE, Henderson BE. *Noise trauma in the aetiology of acoustic neuromas in men in Los*

## BIBLIOGRAFÍA

---

- Angeles County, 1978-1985.* Br J Cancer. 1989 May;59(5):783–786. 75
- [76] Ryals BM, Rubel EW. *Hair cell regeneration after acoustic trauma in adult Coturnix quail.* Science. 1988 Jun;240(4860):1774–1776. 75
- [77] Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Shore-Freedman E, Tolentino J, Collins BJ. *Acoustic neuromas following childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck.* Neuro Oncol. 2008 Feb;10(1):73–78. 76
- [78] Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. *Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation.* Cancer. 1983 Jun;51(12):2159–2163. 76
- [79] Bäcklund LM, Grandér D, Brandt L, Hall P, Ekbom A. *Parathyroid adenoma and primary CNS tumors.* Int J Cancer. 2005 Mar; 113(6):866–869. 76
- [80] Matthies C, Samii M. *Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation.* Neurosurgery. 1997 Jan;40(1):1–9; discussion 9–10. 77
- [81] Lin YT, Young YH. *Retrocochlear mass lesion in mid-frequency sudden deafness.* Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Jan; 138(1):13–17. 78

- [82] Doyle KJ. *Is there still a role for auditory brainstem response audiometry in the diagnosis of acoustic neuroma?* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 Feb;125(2):232–234. 81
- [83] Wilson DF, Hodgson RS, Gustafson MF, Hogue S, Mills L. *The sensitivity of auditory brainstem response testing in small acoustic neuromas.* Laryngoscope. 1992 Sep;102(9):961–964. 81
- [84] Gormley WB, Sekhar LN, Wright DC, Kameron D, Schessel D. *Acoustic neuromas: results of current surgical management.* Neurosurgery. 1997 Jul;41(1):50–8; discussion 58–60. 84
- [85] Cerullo L, Grutsch J, Osterdock R. *Recurrence of vestibular (acoustic) schwannomas in surgical patients where preservation of facial and cochlear nerve is the priority.* Br J Neurosurg. 1998 Dec; 12(6):547–552. 84
- [86] Pollock BE, Driscoll CLW, Foote RL, Link MJ, Gorman DA, Bauch CD, Mandrekar JN, Krecke KN, Johnson CH. *Patient outcomes after vestibular schwannoma management: a prospective comparison of microsurgical resection and stereotactic radiosurgery.* Neurosurgery. 2006 Jul;59(1):77–85; discussion 77–85. 85
- [87] Teggi R, Franzin A, Spatola G, Boari N, Picozzi P, Bailo M, Piccioni LO, Gagliardi F, Mortini P, Bussi M. *Vestibular assessment in patients with vestibular schwannomas: what really matters?* Acta Otorhinolaryngol Ital. 2014 Apr;34(2):123–128. 87

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [88] Wagner JN, Glaser M, Wowra B, Muacevic A, Goldbrunner R, Cnyrim C, Tonn JC, Strupp M. *Vestibular function and quality of life in vestibular schwannoma: does size matter?* *Front Neurol.* 2011;2:55. 88
- [89] Dyck PJ. *Peripheral Neuropathy*, chapter Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autonomic neurons. 1st edition. Saunders. 1975;pp. 825–867. 90
- [90] Nave KA, Sereda MW, Ehrenreich H. *Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies—from basic to clinical research.* *Nat Clin Pract Neurol.* 2007 Aug;3(8):453–464. 91
- [91] Gabreëls-Festen A, van Beersum S, Eshuis L, LeGuern E, Gabreëls F, van Engelen B, Mariman E. *Study on the gene and phenotypic characterisation of autosomal recessive demyelinating motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease) with a gene locus on chromosome 5q23-q33.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 May;66(5):569–574. 95
- [92] Saporta ASD, Sottile SL, Miller LJ, Feely SME, Siskind CE, Shy ME. *Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies.* *Ann Neurol.* 2011 Jan;69(1):22–33. 96
- [93] Buetti B, Luxon LM. *Vestibular involvement in peripheral neuropathy: a review.* *Int J Audiol.* 2014 Jun;53(6):353–359. 100

- [94] Poretti A, Palla A, Tarnutzer AA, Petersen JA, Weber KP, Straumann D, Jung HH. *Vestibular impairment in patients with Charcot-Marie-tooth disease*. *Neurology*. 2013 Jun;80(23):2099–2105. 100
- [95] Pérez-Garrigues H, Sivera R, Vílchez JJ, Espinós C, Palau F, Sevilla T. *Vestibular impairment in Charcot-Marie-Tooth disease type 4C*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Jul;85(7):824–827. 100
- [96] Purkinje JE. *Commentatio de examine physiologico organi visus et systematis cutanei [Commentary on the Physiological Examination of the Visual Organs and the Cutaneous System]*. Doctoral thesis, University of Breslau, Prussia. 1823. 101
- [97] Hitzig E. *Archiv für Anatomie und Physiologie*, chapter Über die beim Galvanisieren des Kopfes entstehenden Störungen der Muskelinnervation und der Vorstellungen vom Verhalten im Raume [About perturbations of muscle innervation and imaginations of behavior in space during head galvanization]. Leipzig: Verlag Von Veit Et Comp. 1871;pp. 716–770. 101
- [98] Krstulović C, Pérez-Garrigues H, Lopez M. *Otoneurologia Atual*, chapter Estimulação Vestibular Galvânica [Galvanic Vestibular Stimulation]. 1st edition. São Paulo: Livraria e Editora Revinter. 2014;pp. 121–132. 102
- [99] Lowenstein O. *The effect of galvanic polarization on the impulse discharge from sense endings in the isolated labyrinth of the thorn-*

## BIBLIOGRAFÍA

---

- back ray (Raja clavata)*. J Physiol. 1955 Jan;127(1):104–117. 104, 109, 208
- [100] Curthoys IS. *The response of primary horizontal semicircular canal neurons in the rat and guinea pig to angular acceleration*. Exp Brain Res. 1982;47(2):286–294. 104
- [101] Goldberg JM, Desmadryl G, Baird RA, Fernández C. *The vestibular nerve of the chinchilla. IV. Discharge properties of utricular afferents*. J Neurophysiol. 1990 Apr;63(4):781–790. 104
- [102] Cullen KE, Minor LB. *Semicircular canal afferents similarly encode active and passive head-on-body rotations: implications for the role of vestibular efference*. J Neurosci. 2002 Jun;22(11):RC226. 104
- [103] Goldberg JM, Fernandez C. *Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. 3. Variations among units in their discharge properties*. J Neurophysiol. 1971 Jul;34(4):676–684. 105
- [104] Goldberg JM. *Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways*. Exp Brain Res. 2000 Feb;130(3):277–297. 106, 111
- [105] Kim J, Curthoys IS. *Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig*. Brain Res Bull. 2004 Sep;64(3):265–271. 107, 108, 129



- [106] Goldberg JM, Smith CE, Fernández C. *Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey.* J Neurophysiol. 1984 Jun;51(6):1236–1256. 107, 109, 111, 208
- [107] Goldberg JM, Fernández C, Smith CE. *Responses of vestibular-nerve afferents in the squirrel monkey to externally applied galvanic currents.* Brain Res. 1982 Dec;252(1):156–160. 108, 109, 208
- [108] Spiegel EA, Scala NP. *Response of the labyrinthine apparatus to electrical stimulation.* Arch Otolaryngol. 1943;38(2):131–138. 109, 208
- [109] Watson SR, Colebatch JG. *Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man.* J Physiol. 1998 Dec;513 ( Pt 2):587–597. 109, 208
- [110] Lysakowski A, Gaboyard-Niay S, Calin-Jageman I, Chatlani S, Price SD, Eatock RA. *Molecular microdomains in a sensory terminal, the vestibular calyx ending.* J Neurosci. 2011 Jul; 31(27):10101–10114. 110
- [111] Highstein SM, Goldberg JM, Moschovakis AK, Fernández C. *Inputs from regularly and irregularly discharging vestibular nerve afferents to secondary neurons in the vestibular nuclei of the squirrel monkey. II. Correlation with output pathways of secondary neurons.* J Neurophysiol. 1987 Oct;58(4):719–738. 112

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [112] Ventre-Dominey J. *Vestibular function in the temporal and parietal cortex: distinct velocity and inertial processing pathways*. *Front Integr Neurosci*. 2014;8:53. 112
- [113] Stephan T, Deutschländer A, Nolte A, Schneider E, Wiesmann M, Brandt T, Dieterich M. *Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies*. *Neuroimage*. 2005 Jul;26(3):721–732. 115
- [114] MacDougall HG, Brizuela AE, Burgess AM, Curthoys IS. *Between-subject variability and within-subject reliability of the human eye-movement response to bilateral galvanic (DC) vestibular stimulation*. *Exp Brain Res*. 2002 May;144(1):69–78. 118, 210, 211, 214, 216
- [115] MacDougall HG, Brizuela AE, Curthoys IS. *Linearity, symmetry and additivity of the human eye-movement response to maintained unilateral and bilateral surface galvanic (DC) vestibular stimulation*. *Exp Brain Res*. 2003 Jan;148(2):166–175. 119, 149, 171, 207
- [116] Curthoys IS, Macdougall HG. *What galvanic vestibular stimulation actually activates*. *Front Neurol*. 2012;3:117. 119
- [117] MacDougall HG, Brizuela AE, Burgess AM, Curthoys IS, Halmagyi GM. *Patient and normal three-dimensional eye-movement responses to maintained (DC) surface galvanic vestibular stimulation*. *Otol Neurotol*. 2005 May;26(3):500–511. 119

- [118] Fitzpatrick RC, Day BL. *Probing the human vestibular system with galvanic stimulation.* J Appl Physiol. 2004 Jun;96(6):2301–2316. 120
- [119] Welgampola MS, Colebatch JG. *Vestibulospinal reflexes: quantitative effects of sensory feedback and postural task.* Exp Brain Res. 2001 Aug;139(3):345–353. 123
- [120] Britton TC, Day BL, Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. *Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man.* Exp Brain Res. 1993;94(1):143–151. 123
- [121] Day BL, Séverac Cauquil A, Bartolomei L, Pastor MA, Lyon IN. *Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism.* J Physiol. 1997 May;500(3):661–672. 124
- [122] Wardman DL, Taylor JL, Fitzpatrick RC. *Effects of galvanic vestibular stimulation on human posture and perception while standing.* J Physiol. 2003 Sep;551(3):1033–1042. 124
- [123] Magnusson M, Enbom H, Johansson R, Wiklund J. *Significance of pressor input from the human feet in lateral postural control. The effect of hypothermia on galvanically induced body-sway.* Acta Otolaryngol. 1990;110(5-6):321–327. 124
- [124] Horak FB, Hlavacka F. *Somatosensory loss increases vestibulospinal sensitivity.* J Neurophysiol. 2001 Aug;86(2):575–585. 124

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [125] Lund S, Broberg C. *Effects of different head positions on postural sway in man induced by a reproducible vestibular error signal*. Acta Physiol Scand. 1983 Feb;117(2):307–309. 124
- [126] Hain TC, Zee DS. *Velocity storage in labyrinthine disorders*. Ann N Y Acad Sci. 1992 May;656:297–304. 127
- [127] Kim HJ, Choi JY, Son EJ, Lee WS. *Response to galvanic vestibular stimulation in patients with unilateral vestibular loss*. Laryngoscope. 2006 Jan;116(1):62–66. 210, 212, 214, 216
- [128] Dieterich M, Zink R, Weiss A, Brandt T. *Galvanic stimulation in bilateral vestibular failure: 3-D ocular motor effects*. Neuroreport. 1999 Nov;10(16):3283–3287. 210, 211, 212, 216
- [129] Simons B, Büttner U. *The influence of age on optokinetic nystagmus*. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci. 1985;234(6):369–373. 213

# Apéndices



# Dictamen del Comité de Ética

## DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Joaquín Montalar Salcedo, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado “*Structure involved in the postgalvanic stimulating inversión*”.

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Investigación que es realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe por los Drs. Krstulovic Roa y Claudio; Pérez Garrigues, Herminio del servicio de Otorrinolaringología como Investigadores Principales.

Lo que firmo en Valencia, a 20 de Diciembre de 2013



Fdo: Joaquín Montalar Salcedo  
Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica

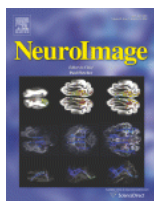
*Figura 61: Aprobación del estudio por el Comité de Ética del Hospital Universitari i Politècnic La Fe.*



# Copyright de imágenes



RightsLink®



**Title:** Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies

Logged in as:  
Claudio Krstulovic

**Author:** Thomas Stephan,Angela Deutschländer,Annina Nolte,Erich Schneider,Martin Wiesmann,Thomas Brandt,Marianne Dieterich

**Publication:** NeuroImage

**Publisher:** Elsevier

**Date:** 1 July 2005

Copyright © 2005 Elsevier Inc. All rights reserved.

#### Order Completed

This is a License Agreement between Claudio Krstulovic ("You") and Elsevier ("Elsevier"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the [payment terms and conditions](#).

License Number	3555830140656
License date	Jan 25, 2015
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	NeuroImage
Licensed content title	Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies
Licensed content author	Thomas Stephan,Angela Deutschländer,Annina Nolte,Erich Schneider,Martin Wiesmann,Thomas Brandt,Marianne Dieterich
Licensed content date	1 July 2005
Licensed content volume number	26
Licensed content issue number	3
Number of pages	12
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Figure 1
Title of your thesis/dissertation	Patrones de nistagmo inducido por Estimulación Vestibular Galvánica en pacientes con patologías vestibulares que afectan a estructuras anatómicas definidas
Expected completion date	Oct 2015
Estimated size (number of pages)	150
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12

*Figura 62: Contrato de Licencia para utilizar la Figura 31.*



RightsLink®



**Title:** Probing the human vestibular system with galvanic stimulation  
**Author:** Richard C. Fitzpatrick, Brian L. Day  
**Publication:** Journal of Applied Physiology  
**Publisher:** The American Physiological Society  
**Date:** Jan 25, 2015  
Copyright © 2015, The American Physiological Society

Logged in as:  
Claudio Krstulovic  
Account #:  
3000882292

Type of Use reuse in a thesis/dissertation

**Permission Not Required**

Permission is not required for this type of use.

*Figura 63: Licencia que permite el uso libre en Tesis de la Figura 32.*



RightsLink®



**Title:** Probing the human vestibular system with galvanic stimulation  
**Author:** Richard C. Fitzpatrick, Brian L. Day  
**Publication:** Journal of Applied Physiology  
**Publisher:** The American Physiological Society  
**Date:** Jan 25, 2015  
Copyright © 2015, The American Physiological Society

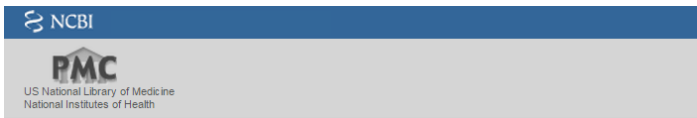
Logged in as:  
Claudio Krstulovic  
Account #:  
3000882292

Type of Use reuse in a thesis/dissertation

**Permission Not Required**

Permission is not required for this type of use.

*Figura 64: Licencia que permite el uso libre en Tesis de la Figura 33.*



Proc R Soc Med. 1938 Sep;31(11):1317-36.

**Observations on the Pathology of Ménière's Syndrome:  
(Section of Otology).**

Hallpike CS, Cairns H.

PMID: 19991672 [PubMed] PMCID: PMC2076781 [Free PMC Article](#)

**PMC Copyright Notice**

This page has information about general copyright restrictions that apply to the material that is available through the PubMed Central (PMC) site.

**Copyright Statements in PMC**

Articles and other material in PMC usually include an explicit copyright statement. In the absence of a copyright statement, users should assume that standard copyright protection applies, unless the article contains an explicit statement to the contrary. In case of doubt, contact the journal publisher to verify the copyright status of an article.

Articles that are available through the PMC OAI and FTP services are still protected by copyright but are distributed under a Creative Commons or similar license that generally allows more liberal use than a traditional copyrighted work.



National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine  
8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA

*Figura 65: Licencia que permite el uso libre de las Figuras 21, 22, 23 y 24.*

Exp Brain Res. 2011 May;210(3-4):407-22.

**The functional significance of velocity storage and its dependence on gravity.**

Laurens J, Angelaki DE.

PMID: 21293850 [PubMed] PMCID: PMC3653597 **Free PMC Article**

**PMC Copyright Notice**

This page has information about general copyright restrictions that apply to the material that is available through the PubMed Central (PMC) site.

**Copyright Statements in PMC**

Articles and other material in PMC usually include an explicit copyright statement. In the absence of a copyright statement, users should assume that standard copyright protection applies, unless the article contains an explicit statement to the contrary. In case of doubt, contact the journal publisher to verify the copyright status of an article.

Articles that are available through the PMC OAI and FTP services are still protected by copyright but are distributed under a Creative Commons or similar license that generally allows more liberal use than a traditional copyrighted work.



National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine  
8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA

*Figura 66: Licencia que permite el uso libre de las Figuras 1 hasta 7 y desde 11 a 18.*

REVIEW ARTICLE

Front. Integr. Neurosci., 04 July 2014 | <http://dx.doi.org/10.3389/fnint.2014.00053>

## Vestibular function in the temporal and parietal cortex: distinct velocity and inertial processing pathways

 **Jocelyne Ventre-Dominey**

INSERM U846, Stem Cell and Brain Research Institute, Lyon University, Bron, France

**Citation:** Ventre-Dominey J (2014) Vestibular function in the temporal and parietal cortex: distinct velocity and inertial processing pathways. *Front. Integr. Neurosci.* 8:53. doi: [10.3389/fnint.2014.00053](https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00053)

**Received:** 31 October 2013; **Accepted:** 05 June 2014;  
**Published online:** 04 July 2014.

Edited by:

[Stephane Besnard](#), INSERM U1075, France

Reviewed by:

[Barry M. Seemungal](#), Imperial College London, UK

[Martin Hitier](#), INSERM U1075, France

**Copyright** © 2014 Ventre-Dominey. This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

\***Correspondence:** Jocelyne Ventre-Dominey, INSERM U846, Stem Cell and Brain Research Institute, Lyon University, 18 Avenue Doyen Lepine, Bron 69500, France  
e-mail: [jocelyne.ventre-dominey@inserm.fr](mailto:jocelyne.ventre-dominey@inserm.fr)

*Figura 67: Licencia que permite el uso libre de la Figura 30.*

*Croyez ceux qui cherchent la vérité, doutez de ceux qui la trouvent*  
*[Cree a aquellos que buscan la verdad, duda de los que la encuentran]*

*Ganador del Premio Nobel, André Gide*

*Francia*

*1952*

