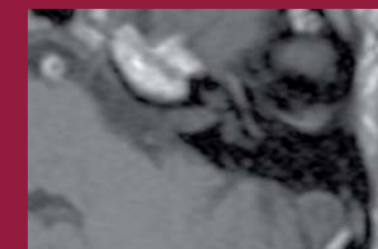
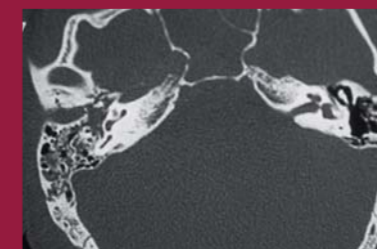
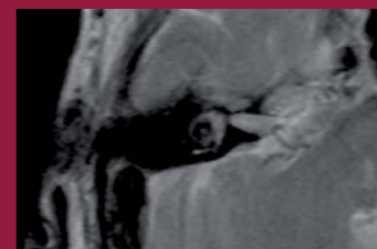


Ponencia Oficial del LX Congreso Nacional de  
la Sociedad Española de Otorrinolaringología  
y Patología Cervicofacial. 2009

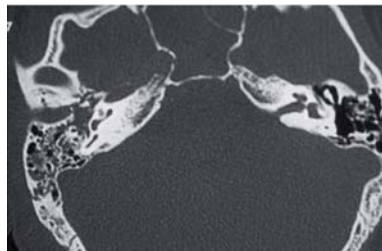


## Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica

Directores:

Herminio Pérez Garriguez  
Jose Antonio López Escámez  
Carmelo Morales Angulo  
Nicolás Pérez Fernández

Ponencia Oficial del LX Congreso Nacional de  
la Sociedad Española de Otorrinolaringología  
y Patología Cervicofacial. 2009



## Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica

Directores:

Herminio Pérez Garriguez

Jose Antonio López Escámez

Carmelo Morales Angulo

Nicolás Pérez Fernández

Título original: *ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: DESDE LAS CIENCIAS BÁSICAS HACIA LA MEDICINA CLÍNICA*

Coordinadores editoriales: Herminio Pérez Garriguez, Jose Antonio López Escámez, Carmelo Morales Angulo, Nicolás Pérez Fernández

© Copyright, 2009: Herminio Pérez Garriguez, Jose Antonio López Escámez, Carmelo Morales Angulo, Nicolás Pérez Fernández

© Copyright de la edición, 2009: E.U.R.O.M.E.D.I.C.E. Ediciones Médicas, S.L.  
Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª, Edificio Blurbis - 08917 Badalona  
euromedice@euromedice.net  
www.euromedice.net

Edición patrocinada por Schering-Plough

Depósito legal:  
ISBN:

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

Ponencia Oficial del LX Congreso Nacional  
de la Sociedad Española de Otorrinolaringología  
y Patología Cervicofacial. 2009





## ÍNDICE DE CAPÍTULOS

### ÍNDICE DE AUTORES ..... 5

### PARTE 1. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: CIENCIAS BÁSICAS ..... 9

Coordinador: José Antonio López Escámez

1. BASES ESTRUCTURALES: HISTOLOGÍA E HISTOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 11  
Antonio Campos Muñoz, José María López-Cepero
2. HOMEOSTASIS DE FLUIDOS EN EL OÍDO INTERNO Y ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 23  
Philine Wangemann
3. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA VESTIBULAR ..... 37  
Enrique Soto Eguibar, Rosario Vega y Saenz de Miera
4. HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 59  
Saumil N. Merchant, Joe C. Adams
5. ALTERACIONES MOLECULARES EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 67  
José Antonio López Escámez, Chris Heddon, Cliff Megerian, Kumar Alagramam
6. BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y OTROS TRASTORNOS AUDIOVESTIBULARES ..... 79  
Joanna C. Jen
7. PAPEL DE LA INMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 83  
José Ramón García Berrocal, Rafael Ramírez Camacho
8. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 91  
Jesús J. Benítez del Rosario, José Antonio López Escámez

### PARTE 2. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: ASPECTOS CLÍNICOS ..... 97

Coordinador: Herminio Pérez Garrigues

1. PROSPER MÉNIÈRE, EL PERSONAJE Y SU ENTORNO CIENTÍFICO Y SOCIAL ..... 99  
Torcuato Labella Caballero
2. ASPECTOS HISTÓRICOS RELEVANTES EN EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE, SIGLOS XIX-XXI ..... 107  
Julio Joaquín López Moya, José Carlos Casqueiro Sánchez, Jesús Ramos Fernández

3. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	115
Antonio Rubio Suárez, Carmelo Morales Angulo	
4. SEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN .....	123
Juan Bartual Magro, Manuel Oliva Domínguez, Juan Bartual Pastor	
5. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL .....	135
Andrés Soto Varela, Sofía Santos Pérez	
6. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE DIFERIDA .....	145
Ricardo Sanz Fernández, Vanesa Pérez Guillén	
7. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y MIGRAÑA .....	151
Lorena Pérez López, Erik Freire Álvarez	
8. PERTURBACIONES PSICOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	163
Fernando Vaz García, António Ramos, Herminio Pérez Garrigues	
9. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	173
Nicolás Pérez Fernández, Lourdes Montes-Jovellar González, María Soledad Boleas Aguirre	

### **PARTE 3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 181**

Coordinador: Nicolás Pérez Fernández

1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. BASES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD .....	183
Rafael Barona de Guzmán	
2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. LA EXPLORACIÓN CLÍNICA .....	189
Nicolás Pérez Fernández, Carlos Gimeno Vilar	
3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. VALORACIÓN AUDITIVA .....	197
Paz Pérez Vázquez	
4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. VALORACIÓN VESTIBULAR .....	209
María Soledad Boleas Aguirre, Lourdes Montes-Jovellar González, Noelia Sánchez-Ferrándiz, Nicolás Pérez Fernández	
5. PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	219
Jesús José Fraile Rodrigo, Laura Pérez Delgado	
6. RADIOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	223
Eduardo Martín Sanz, Ricardo Sanz Fernández, Ramos Amador	
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	233
Carmelo Morales Angulo, Antonio Rubio Suárez, Ángel Mazón Gutiérrez	
8. MEN. PROGRAMA INFORMÁTICO PARA VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	243
Herminio Pérez Garrigues, Rafael Ramírez Llorens	



**PARTE 4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE ..... 247**

Coordinador: Carmelo Morales Angulo

1. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	249
María Cruz Tapia Toca, Carlos Herraiz Puchol, Francisco Antolí Candela	
2. TRATAMIENTO INTRATIMPÁNICO .....	265
Nicolás Pérez Fernández, Francisco García Purriños	
3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	275
Miguel Aristegui Ruiz	
4. REHABILITACIÓN VESTIBULAR EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	291
Pedro Amaro Merino, Óscar Alemán López	
5. TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	305
Constantino Morera Pérez, Carlos de Paula Vernetta, Carlos Cenjor Español	
6. TRATAMIENTO ALTERNATIVO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	315
Crisanto Castro Vilas, Carlos Frade González	
7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE .....	323
Eduardo Martín Sanz	







## ÍNDICE DE AUTORES

### Adams, Joe C.

Harvard Medical School, Massachusetts Eye and Ear  
Infirmary Boston, Massachusetts, USA

### Alagramam, Kumar

Case Western Reserve University Hospitals-Case Medical  
Center. Cleveland, Ohio, USA

### Alemán López, Óscar

Servicio de ORL. Unidad de Neuro-Otología.  
Hospital General Universitario de Alicante.  
Alicante

### Amador Apellido, Ramos

Departamento de Radiodiagnóstico.  
Hospital Universitario de Getafe,  
Madrid

### Amaro Merino, Pedro

Clinica del Vértigo. Madrid

### Antolí Candela, Francisco

Instituto ORL Antolí Candela, Madrid

### Arístegui Ruiz, Miguel

Jefe de Sección. Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario Gregorio Marañón.  
Madrid

### Barona de Guzmán, Rafael

Departamento de Otorrinolaringología.  
Clínica Barona y Asociados. Hospital Casa de Salud.  
Valencia

### Bartual Magro, Juan

Cátedra de Otorrinolaringología. Universidad de Cádiz.  
Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario de Puerto Real (SAS)

### Bartual Pastor, Juan

Cátedra de Otorrinolaringología. Universidad de Cádiz.  
Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario de Puerto Real (SAS)

### Benítez del Rosario, Jesús J.

Servicio de ORL.  
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín,  
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

### Boleas Aguirre, María Soledad

Departamento de Otorrinolaringología.  
Clínica Universitaria-Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra

### Campos Muñoz, Antonio

Catedrático de Histología.  
Universidad de Granada

### Castro Vilas, Crisanto

Especialista de Área y Profesor Asociado de Ciencias  
de Salud. Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
de Compostela

### Casqueiro Sánchez, José Carlos

FEA ORL.  
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

**Cenfor Español, Carlos**

Profesor Titular y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología.  
Fundación Jiménez-Díaz. Madrid

**de Paula Vernetta, Carlos**

Médico Adjunto de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario la Fe. Valencia

**Frade González, Carlos**

Especialista de Área y Profesor Asociado de Ciencias  
de Salud. Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago  
de Compostela

**Fraile Rodrigo, Jesús José**

Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Freire Álvarez, Erik**

Neurólogo. Servicio de Neurología.  
Hospital Universitario de la Fe. Valencia.

**García Berrocal, José Ramón**

Servicio de ORL.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,  
Universidad Autónoma de Madrid

**García Purriños, Francisco**

Médico adjunto.  
Hospital de Hellín. Albacete

**Gimeno Vilar, Carlos**

Departamento de Otorrinolaringología.  
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

**Heddon, Chris**

Case Western Reserve University Hospitals-Case Medical  
Center. Cleveland, Ohio, USA

**Herraiz Puchol, Carlos**

Instituto ORL Antolí Candela, Madrid. Servicio de ORL.  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón,  
Madrid

**Jen, Joanna C.**

University of California, Los Angeles, USA

**Labella Caballero, Torcuato**

Catedrático de Otorrinolaringología.  
Jefe de Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela.  
Santiago de Compostela

**López-Cepero, José María**

Profesor Titular de Histología. Universidad de Cádiz

**López Escámez, José Antonio**

Unidad de ORL.  
Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

**López Moya, Julio Joaquín**

Jefe de Servicio de ORL.  
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

**Martín Sanz, Eduardo**

F.E.A. de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

**Mazón Gutiérrez, Ángel**

Médico adjunto del Servicio de ORL.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

**Megerian, Cliff**

Case Western Reserve University Hospitals-Case Medical  
Center. Cleveland, Ohio, USA

**Merchant, Saumil N.**

Harvard Medical School, Massachusetts Eye and Ear Infirmary  
Boston, Massachusetts, USA

**Montes-Jovellar González, Lourdes**

Departamento de Otorrinolaringología. Clínica Universitaria-  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

**Morales Angulo, Carmelo**

Médico adjunto. Servicio de ORL.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander



**Morera Pérez, Constantino**

Profesor Titular y Jefe de Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario la Fe. Universidad de Valencia.  
Valencia

**Oliva Domínguez, Manuel**

Cátedra de Otorrinolaringología. Universidad de Cádiz.  
Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario de Puerto Real (SAS)

**Pérez Delgado, Laura**

Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

**Pérez Fernández, Nicolás**

Departamento de Otorrinolaringología.  
Clínica Universitaria-Facultad de Medicina.  
Universidad de Navarra

**Pérez Garrigues, Herminio**

Otoneurología.  
Hospital La Fe. Valencia

**Pérez Guillén, Vanesa**

Especialista ORL.  
Hospital Mateu Orfila. Menorca

**Pérez López, Lorena**

Médico adjunto. Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.  
Albacete

**Pérez Vázquez, Paz**

FEA. Unidad Audiovestibular. Servicio de ORL.  
Hospital de Cabueñes. Gijón. Asturias

**Ramírez Camacho, Rafael**

Servicio ORL.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda,  
Universidad Autónoma de Madrid

**Ramírez Llorens, Rafael**

Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia)

**Ramos Fernández, Jesús**

FEA ORL.  
Hospital Severo Ochoa. Leganés (Madrid)

**Ramos, António**

Psicólogo y neuropsicólogo clínico. Neurociencias Médicas.  
Lisboa. Portugal

**Rubio Suárez, Antonio**

Médico adjunto. Servicio de ORL.  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Sánchez-Ferrándiz Apellido, Noelia**

Cargo/Servicio/Hospital/Ciudad

**Santos Pérez, Sofía**

Profesora Titular de Otorrinolaringología.  
Departamento de Dermatología y Otorrinolaringología.  
Universidad de Santiago de Compostela. Santiago  
de Compostela. Facultativo especialista de Área.  
Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.  
Santiago de Compostela.

**Sanz Fernández, Ricardo**

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología.  
Hospital Universitario de Getafe, Madrid

**Soto Eguibar, Enrique**

Instituto de Fisiología.  
Universidad Autónoma de Puebla. México

**Soto Varela, Andrés**

Facultativo especialista de Área.  
Servicio de Otorrinolaringología.  
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.  
Santiago de Compostela. Profesor Asociado de Ciencias  
de la Salud. Departamento de Dermatología  
y Otorrinolaringología. Universidad de Santiago  
de Compostela. Santiago de Compostela

**Tapia Toca, María Cruz**

Instituto ORL Antolí Candela, Madrid.

Unidad de ORL, Pabellón 8,  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid

**Vaz García, Fernando**

Médico ORL. EQUI/Clinica da Vertigem e Desequilíbrio.  
Hospital Particular de Lisboa, Portugal

**Vega y Saenz de Miera, Rosario**

Instituto de Fisiología.  
Universidad Autónoma de Puebla. México

**Wangemann, Philine**

Anatomy and Physiology Department.  
Kansas State University. Manhattan, Kansas, USA



# Parte 1

## Enfermedad de Ménière: ciencias básicas

Coordinador:  
José Antonio López Escámez



## 1. BASES ESTRUCTURALES: HISTOLOGÍA E HISTOFISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Antonio Campos Muñoz, José María López-Cepero

La enfermedad de Ménière (EM) se caracteriza por la existencia de una dilatación de los espacios endolinfáticos del laberinto membranoso del oído interno. Dicha dilatación, conocida con la denominación de hidrops endolinfático, se origina por el aumento de presión existente en el seno de dichos espacios como consecuencia del aumento de endolinfa, la cual se produce en exceso o se elimina con dificultad<sup>1,2</sup>. El mantenimiento del volumen y de la composición electroquímica de la endolinfa es esencial para la transformación de los estímulos físicos (sonidos) y vestibulares (aceleraciones) en estímulos nerviosos. Cualquier anomalía en el volumen, la composición o la presión de la endolinfa induce sordera o alteraciones del equilibrio<sup>3</sup>.

La dilatación del laberinto membranoso es inicialmente sectorial –conducto coclear y sáculo–, aunque finalmente, al progresar la enfermedad, la dilatación alcanza a todos los espacios del laberinto membranoso. El aumento de presión endolinfática puede alterar los receptores sensoriales del oído interno ubicados en las paredes del laberinto membranoso y romper en cualquier punto la pared de dicho laberinto, con la consiguiente mezcla de la endolinfa y la perilinfa.

Aunque existen casos de EM en los que no pudo detectarse hidropepsia y casos con hidrops en los que no se detectan síntomas, en general se acepta que en la génesis de la EM el desequilibrio entre la producción, la distribución y la eliminación de la endolinfa desempeña un papel fundamental. Algunos autores consideran que el hidrops endolinfático, en vez de ser un factor inicial, es un epifenómeno de un proceso cuyo origen estaría vinculado a un

proceso previo de apoptosis existente en las neuronas del ganglio espiral<sup>4</sup>.

En el presente capítulo, tras realizar una descripción general del oído interno y de los distintos componentes de los laberintos óseo y membranoso, se describen, por un lado, las diferentes unidades estructurales del laberinto membranoso que están vinculadas a la producción, el mantenimiento y la reabsorción de la endolinfa; y, por otro, la histología del ganglio espiral y sus conexiones con los receptores auditivos. En este momento, dichas estructuras constituyen el sustrato histológico básico cuyo conocimiento resulta imprescindible para explicar la fisiopatología de la EM. En un último apartado se analizarán los factores más significativos que inciden en la regulación del volumen del líquido endolinfático.

### ESTRUCTURA GENERAL DEL OÍDO INTERNO

Los receptores sensoriales del oído interno recogen dos tipos de información: auditiva y del equilibrio. De la primera se encarga el órgano de Corti, y de la segunda las máculas vestibulares y las crestas ampulares. Estos receptores se disponen en zonas específicas de unas formaciones membranosas (laberinto membranoso), alojado en cavidades y canales labrados en la porción petrosa del temporal (laberinto óseo). Las cavidades del laberinto membranoso están rellenas de endolinfa, un líquido que tiene una composición parecida a la de los líquidos intracelulares, con una alta concentración en K y una baja concentración de Na. Entre el laberinto membranoso y las paredes óseas, los espacios están rellenos de perilinfa, un líquido que tiene una composición parecida a la de los líquidos extracelu-

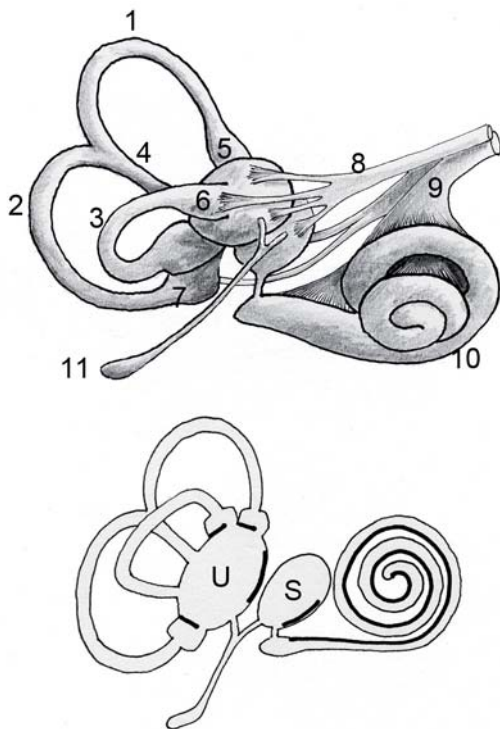


lares, con una alta concentración en Na y una baja concentración en K. Desde una perspectiva topográfica, se distinguen los laberintos óseos y membranosos anterior y posterior (figura 1).

### Laberinto anterior

El laberinto óseo anterior está constituido por el caracol óseo o cóclea y el acueducto del caracol. A su vez, el caracol está constituido por la columela o modiolo, que es

una formación ósea cónica central, y por la lámina de los contornos, que es un tubo óseo que se enrolla alrededor de la columela. El tubo contiene la lámina espiral ósea, insertada en la cara columelar a lo largo del tubo; el ligamento espiral, que es periostio engrosado ubicado frente a la lámina espiral en la cara interna del tubo; y la membrana basilar, que une la lámina espiral ósea con el ligamento espiral. El acueducto del caracol es una estructura tubular de conexión entre la cara endocraneana del peñasco y el tubo óseo del caracol.



Disposición anatómica del laberinto membranoso. Canales semicirculares superior (1), posterior (2) y lateral (3) conectados al utrículo (U) por ambos extremos. El superior y el posterior poseen una desembocadura común (4). Cada ampolla (5-7) posee en su interior una cresta sensorial inervada por fibras del nervio vestibular (8) que emite dos ramas para las máculas del utrículo y del sáculo. El nervio coclear (9) se dirige a inervar el órgano de Corti en la cara basal del caracol membranoso (10). La endolinfa del caracol conecta con el sáculo (S) a través del canal de Hensen o *ductus reuniens*. El conducto o canal endolinfático de Hasse conecta el utrículo y el sáculo con el saco endolinfático (11) que emerge a nivel de la cara meníngea del temporal.

Figura 1

El laberinto membranoso anterior está formado por los siguientes elementos constituyentes: el órgano de Corti, estructura en la que se ubican los receptores sensoriales de la audición, que se sitúa sobre la membrana basilar, la franja con surcos y la membrana tectoria, continuación del anterior que se sitúa sobre la lámina espiral ósea; la membrana de Reissner, continuación de la anterior que se extiende en ángulo agudo desde la lámina espiral hasta el ligamento espiral; la estría vascular, continuación de la anterior que se sitúa distalmente sobre el ligamento espiral; y el rodete o burlete del ligamento espiral, continuación del anterior que se sitúa más distalmente sobre el ligamento espiral, hasta alcanzar el órgano de Corti. Todas estas estructuras delimitan un espacio –la cavidad o rampa coclear– en cuyo interior se encuentra la endolinfa<sup>5,6</sup> (figuras 2, 3 y 4).

### Laberinto posterior

El laberinto óseo posterior está formado por una cavidad ósea labrada en la porción petrosa del temporal, denominada vestíbulo óseo; por tres conductos semicirculares que se abren por sus dos extremos al vestíbulo óseo y que reciben la denominación de canal externo u horizontal, superior y posterior; y, finalmente, por el acueducto del vestíbulo que se abre por un lado al vestíbulo y por otro en el cráneo a nivel de la cara endocraneana posterior del peñasco.

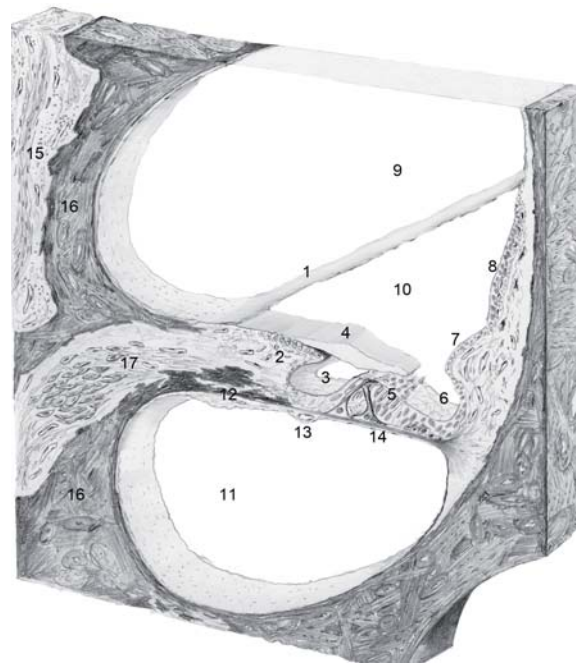
El laberinto membranoso posterior está constituido por dos unidades o bolsas denominadas utrículo y sáculo, que se sitúan en el interior del vestíbulo óseo y que contienen las



Histología del caracol óseo en la vecindad del oído medio (1). La pared ósea del caracol, de hueso compacto finamente laminar, se rodea de hueso temporal haversiano (2), y el eje central de hueso (modiolo o columela) es hueco (3) y aloja las neuronas del ganglio espiral de Corti (7) y las fibras del nervio coclear (8). En el caracol membranoso, el canal coclear (5) adopta una forma triangular, está relleno de endolinfa, separado de la rampa vestibular (4) por la membrana de Reissner y descansa sobre la membrana basilar que lo separa de la rampa timpánica (6). Las rampas vestibular y timpánica son continuas en el vértice del caracol por el helicotrema, y la perilinfa que contienen comunica con las superficies meníngeas por el conducto perilinfático. La región de la mácula del sáculo posee una zona periférica (9), sin células oscuras productoras de endolinfa (como en la mácula del utrículo), y un epitelio sensorial (10) recubierto por una membrana otolítica.

Figura 2

máculas con los receptores sensoriales del equilibrio. En el interior de los canales óseos se encuentran los conductos semicirculares membranosos, en cuyas extremidades abultadas, denominadas ampollas, se ubican las crestas ampulares que contienen receptores sensoriales del equilibrio y una estructura denominada *planum semilunatum*. Estos conductos nacen y desembocan en el utrículo. El laberinto membranoso posterior se completa con el canal y el saco endolinfáticos, que se ubican en el acueducto del vestíbulo, formado por un canal que por un lado se abre en dos ramas hacia el utrículo y el sáculo, y por el otro extremo ter-



Sección histológica del caracol. (1) Membrana de Reissner, (2) región de la franja con surcos, (3) células marginales, (4) membrana tectoria, (5) células neurosensoriales, (6) células de Hensen y Claudius, (7) rodete o burlete del ligamento espiral, (8) estría vascular, (9) rampa vestibular, (10) rampa coclear, (11) rampa timpánica, (12) lámina fibrosa, (13) células mesoteliales, (14) membrana basilar, (15) tejido conjuntivo, (16) tejido óseo, (17) ganglio espiral.

Figura 3

mina en una dilatación denominada saco endolinfático<sup>5,6</sup> (figuras 1 y 5).

## HISTOLOGÍA DE LAS UNIDADES ESTRUCTURALES DEL SISTEMA ENDOLINFÁTICO VINCULADAS A LA PRODUCCIÓN, EL MANTENIMIENTO Y LA REABSORCIÓN DE LA ENDOLINFA

### Estría vascular

La estría vascular es la unidad estructural del laberinto membranoso responsable de la producción de la endolinfa. Se dispone sobre el ligamento espiral, tapizando los dos tercios superiores de la pared externa del canal coclear. Estructuralmente, está constituida por un epitelio estratificado, con capilares en su seno. El epitelio está formado por

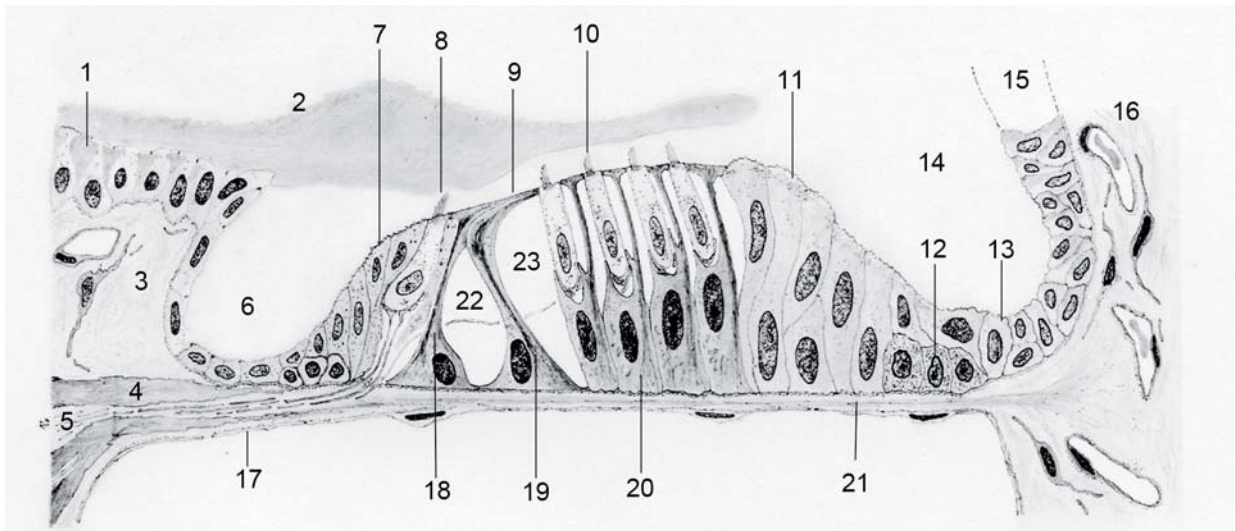


Figura 4

Órgano de Corti. (1) Franja con surcos, (2) membrana tectoria, (3) tejido conjuntivo, (4) lámina espiral ósea, (5) fibras nerviosas, (6) rampa coclear, (7) célula marginal interna, (8) célula neurosensorial interna, (9) células de los pilares del túnel de Corti, (10) célula neurosensorial externa, (11) célula de Hensen, (12) célula de Boettcher, (13) célula de Claudius, (14) rampa coclear, (15) células del rodete o burlete del ligamento espiral, (16) tejido conjuntivo, (17) mesotelio de revestimiento de la rampa timpánica, (18) célula del pilar interno, (19) célula del pilar externo, (20) célula falángica externa, (21) membrana basilar (22), túnel de Corti, (23) espacio de Nuel.

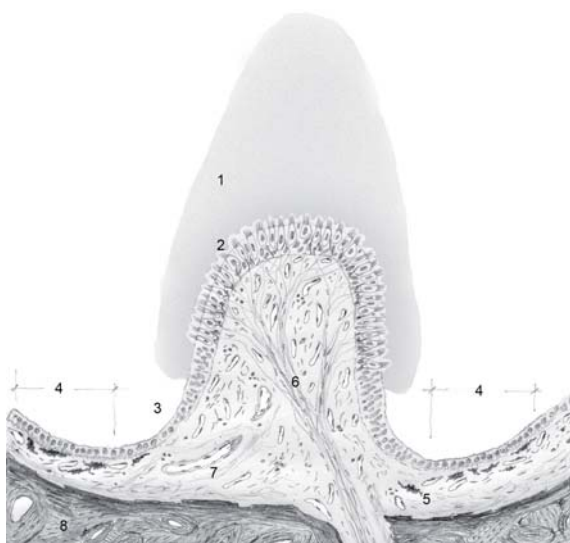


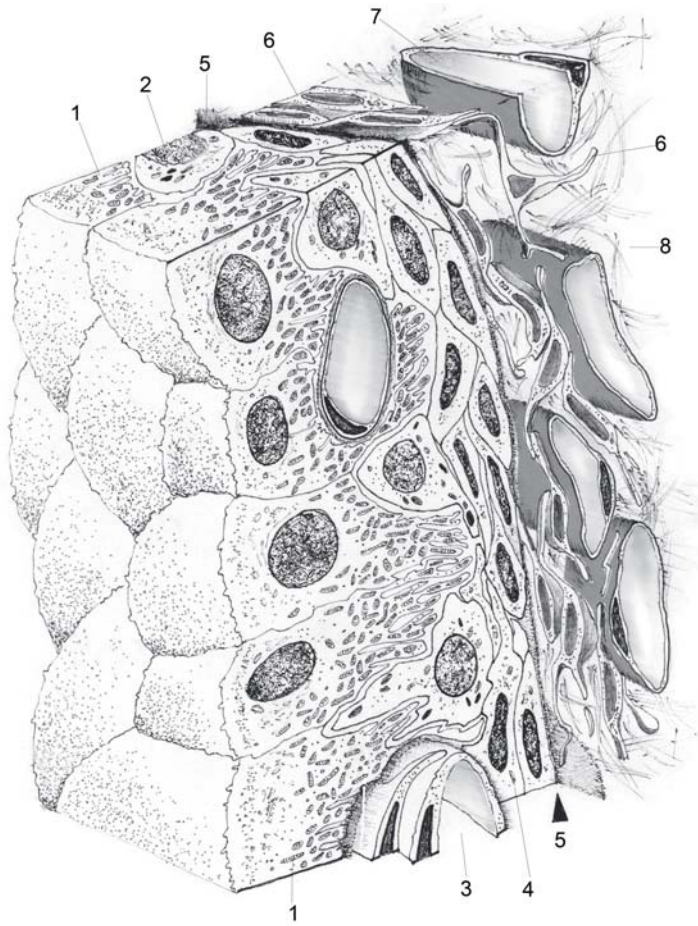
Figura 5

Cresta ampular. (1) Cúpula, (2) células neurosensoriales, (3) región del *planun semilunatum*, (4) unidad de células oscuras, (5) tejido conjuntivo, (6) fibras nerviosas, (7) capilar, (8) tejido óseo.

Las **células basales** son poligonales y se sustentan en una membrana basal mal definida que a veces sólo se evidencia como un depósito de material amorfo entre las células basales y los fibroblastos del tejido conjuntivo que forma el ligamento espiral. Las células basales muestran en su superficie apical una depresión en forma de cáliz, en la que se alojan las células intermedias y superficiales. Las células basales están unidas por desmosomas y tienen un núcleo voluminoso y un número escaso de organelos. Las células basales se unen también a las basales, a las intermedias y a los fibroblastos del ligamento espiral por medio de uniones gap; el conjunto de ellas constituye una unidad funcional. Estas células se interpretan como células madre<sup>7-9</sup>.

Las **células marginales o superficiales** son células de polo apical liso, con escasos microvilli y polo basal irregular que se acopla en la concavidad en forma de cáliz de la célula basal, y que se caracteriza por tener invaginaciones profundas. El polo apical ofrece una morfología penta o hexagonal, y es ligeramente convexo. Las células marginales están unidas en sus extremos apicales por complejos de unión. El núcleo de cromatina laxa es voluminoso y de mor-

tres tipos de células: las células basales, las células intermedias y las células superficiales o marginales<sup>6</sup> (figuras 6 y 7).



Estría vascular. (1) Célula marginal o superficial, (2) célula intermedia, (3) capilar intraepitelial, (4) célula basal, (5) membrana basal, (6) fibroblasto, (7) capilar del tejido conectivo, (8) tejido conectivo.

Figura 6

fología esférica u ovoidea. El citoplasma contiene vesículas de micropinocitosis, cisternas de retículo endoplásmico rugoso, lisosomas, cuerpos multivesiculares, un aparato de Golgi poco desarrollado y algunos enclaves lipídicos y gránulos de lipofucsina. Las mitocondrias se distribuyen en el citoplasma que rodea al núcleo, pero se localizan de forma preferente en los ejes citoplásmicos, las prolongaciones distales que dan origen a las invaginaciones polo basal. Las células marginales son las responsables del transporte de  $K^+$  a la endolinfa (figuras 6 y 7).

Las **células intermedias** son células estrelladas que se ubican entre las células basales y las células superficiales o marginales. Asimismo, estas células rodean a los capilares sanguíneos. El núcleo es central de morfología esférica, y el citoplasma es claro, con pocos organelos. Se cree que son

melanocitos que alcanzan la estría en el desarrollo, procedentes de células que emigran de la cresta neural. Contienen una importante dotación enzimática que les permite obtener energía de sustratos alternativos como los lípidos y actuar ejerciendo una acción detoxificadora de los restos de la oxidación. Al tener la capacidad de captar radicales libres, se ha sugerido que estas células protegerían a la estría vascular del estrés y suministrarían energía alternativa en caso de reducción del aporte sanguíneo (figuras 6 y 7).

Los **capilares** existentes entre las células del epitelio de la estría vascular son de tipo continuo con pericitos. Los capilares están rodeados de membrana basal, a la que se asocian las prolongaciones de las células epiteliales, las cuales desarrollan expansiones citoplásmicas sobre los mismos (figuras 6 y 7).

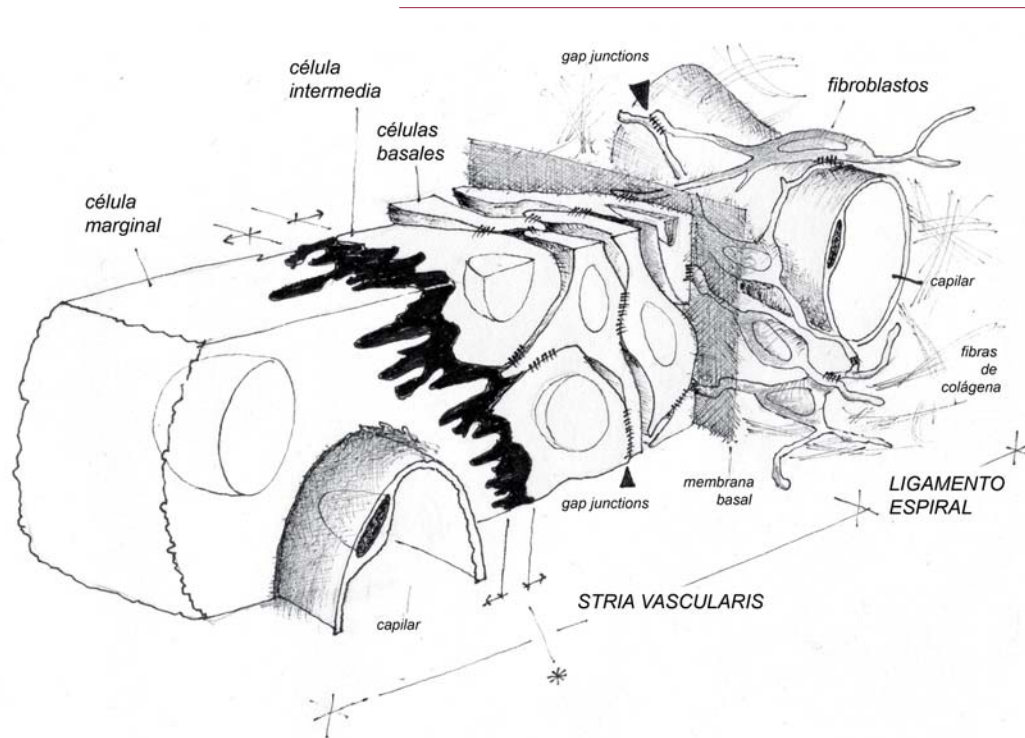


Figura 7

Distribución espacial de los compartimentos de la estría vascular.

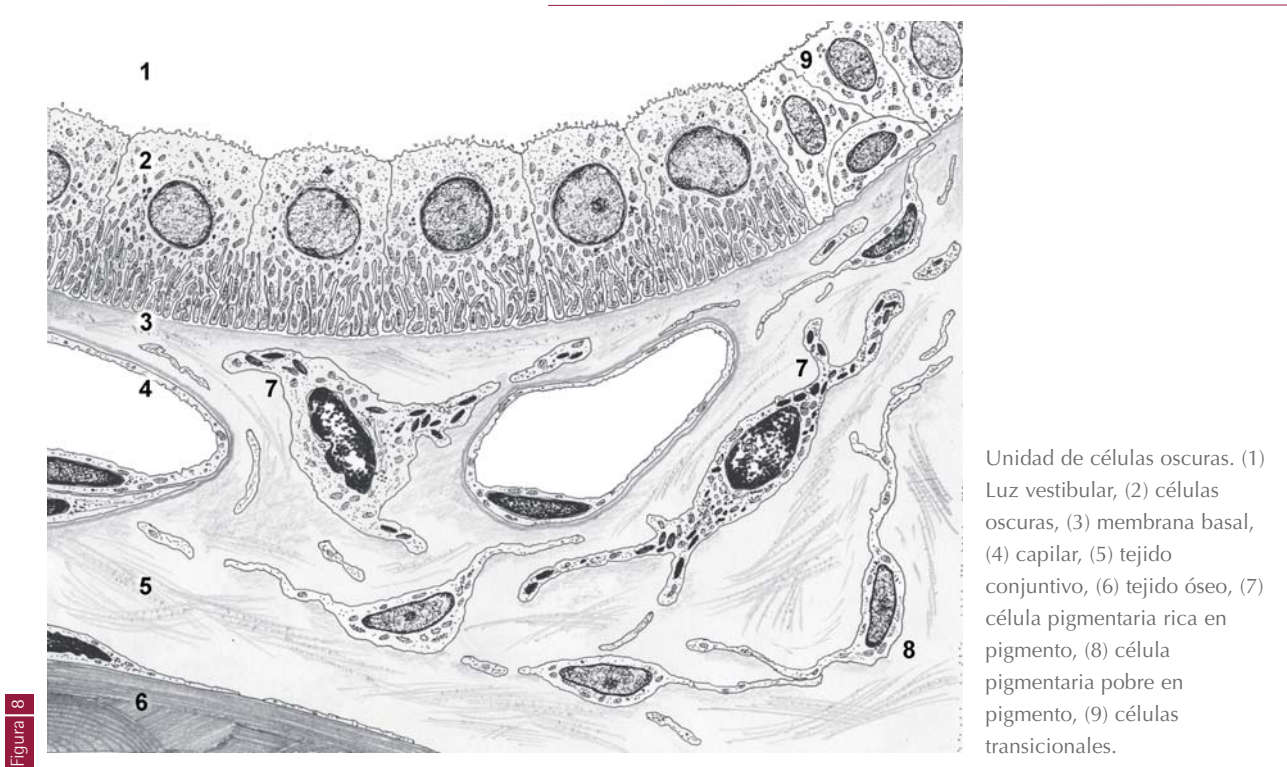
El **ligamento espiral** en el que se sustenta la estría vascular está formado por un tejido conjuntivo moderadamente denso, rico en fibroblastos y vasos sanguíneos. De los capilares del ligamento espiral parten asas que penetran en la estría vascular. Los fibroblastos del ligamento espiral están unidos por uniones gap a las células basales y poseen una elevada actividad ATPasa Na/K (figuras 6, 7).

### Unidades de células oscuras del sistema vestibular

En la periferia de los receptores sensoriales de la mácula del utrículo y de cada cresta ampular existen las denominadas unidades de células oscuras. Dichas unidades se disponen lateralmente a las células transicionales, que las separan de la zona en la que se ubican las células receptoras y las células de soporte. En el sáculo no existe unidad de células oscuras. Las unidades de células oscuras son las responsables de mantener la homeostasis de la endolinfa. Histológicamente están constituidas por un epitelio formado por las células oscuras, bajo el cual se dispone un tejido conjuntivo que

contiene células pigmentadas más o menos relacionadas con las células oscuras. La unidad de células oscuras se encuentra adyacente en las crestas al *planun semilunatum*, por lo que muchos autores han confundido las células oscuras con las células del *planun semilunatum* (figuras 5 y 8).

Las **células oscuras** son esencialmente idénticas morfológica y funcionalmente a las células marginales o superficiales de la estría vascular. La célula oscura tiene forma cúbica o aplanada, y un citoplasma de carácter electrodenso. El citoplasma contiene aparato de Golgi, mitocondrias, vesículas de micropinocitosis, cuerpos multivesiculares y un gran número de vacuolas. En los fagosomas o lisosomas secundarios existentes en las células oscuras pueden detectarse melanosomas con una estructura periódica interna y muy pobremente pigmentados. El núcleo tiene indentaciones irregulares. La superficie del polo apical es lisa, con escasos microvilli. La unidad de células oscuras próxima al utrículo suele tener algunas otoconias sobre su superficie. La superficie distal presenta prolongaciones que alojan mitocondrias.



Unidad de células oscuras. (1) Luz vestibular, (2) células oscuras, (3) membrana basal, (4) capilar, (5) tejido conjuntivo, (6) tejido óseo, (7) célula pigmentaria rica en pigmento, (8) célula pigmentaria pobre en pigmento, (9) células transicionales.

A nivel molecular existen componentes semejantes a los descritos en las células marginales<sup>8</sup> (figura 8). Las **células pigmentadas** de morfología estrellada y de carácter melanocítico<sup>10</sup> se distribuyen irregularmente y están unidas por uniones gap. En su citoplasma se identifican gránulos de melanina y la proteína S-100 (figura 8).

Se han distinguido dos tipos de células oscuras, según estén ubicadas a mayor o menor distancia del epitelio sensorial. Las más cercanas están más interrelacionadas con los melanocitos, y a nivel de esa interrelación se observan frecuentes vesículas de pinocitosis en ambos tipos celulares. Estas células más próximas al epitelio sensorial desarrollan una mayor actividad en el transporte iónico<sup>11,12</sup>.

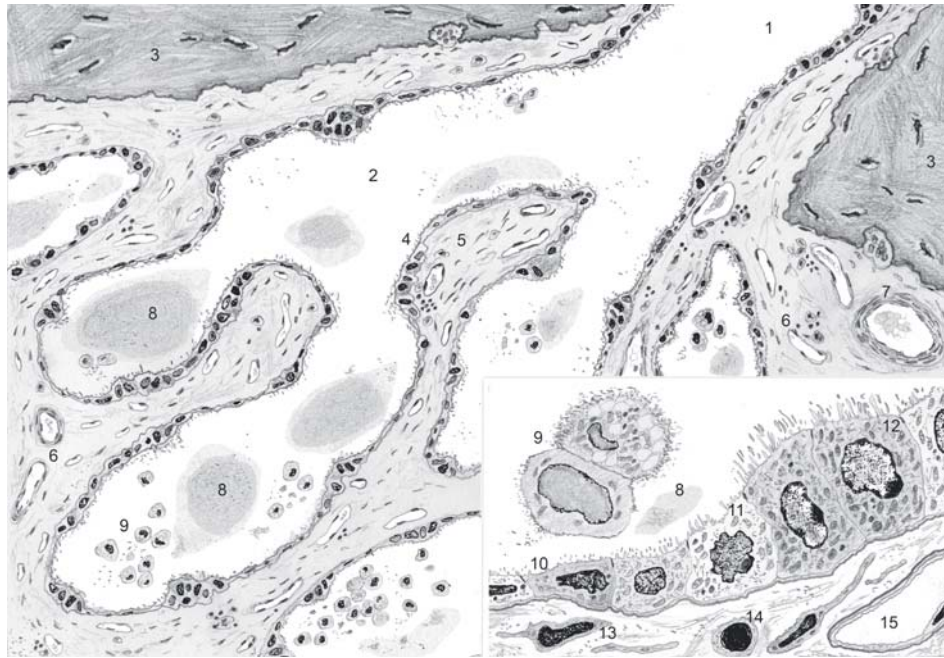
### Saco endolinfático

El canal endolinfático es una estructura de carácter tubular que se forma por la unión en Y de dos conductos de corto recorrido, nacidos uno del utrículo y otro del sáculo. Su pared está formada por un epitelio simple, pavimentoso o

cúbico. La terminación en fondo ciego del canal endolinfático es el saco endolinfático<sup>6</sup>.

El saco está revestido por un epitelio simple que se dispone sobre un tejido conjuntivo muy vascularizado, rico en capilares fenestrados. El saco se subdivide en tres regiones: la región proximal, la intermedia y la distal. En la región proximal, el epitelio es cuboideo. La altura y la anchura de las células oscila aproximadamente entre 5 y 6  $\mu\text{m}$ . Las células presentan microvilllis en su superficie y vesículas de pinocitosis en su citoplasma como datos microscópicos más característicos (figura 9).

La región intermedia se denomina también porción o región rugosa por los numerosos pliegues que presenta la superficie intraluminal. Las células son prismáticas o columnares, y presentan una altura de 10 a 20  $\mu\text{m}$  y una anchura de 4 a 8  $\mu\text{m}$ . A este nivel existen dos tipos de células: las células claras y las células oscuras. Las primeras –las células claras– presentan una superficie cupuliforme muy rica en microvellosidades. En el citoplasma existen numerosas



Histología del saco endolinfático. El saco endolinfático es la extensión intracraneal del laberinto membranoso. Comunica con el utrículo y el sáculo por el canal endolinfático (1). En la especie humana no posee una luz única y está constituido por una red de túbulos epiteliales interconectados (2) que se adosan a la cara endocraneal del hueso temporal (3). El epitelio es monoestratificado y de altura variable, con microvellosidades (4); descansa sobre una fina membrana basal que lo separa de un tejido conectivo (5) rico en capilares (6), que son tributarios de una vascularización arterial específica (7). La luz contiene un material granuloso («sustancia homogénea») (8), producido por el epitelio y constituido por proteínas, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. Suele ser fagocitado por abundantes macrófagos intraluminales (9) que adquieren un aspecto espumoso. Ultraestructuralmente, se describen células aplanadas (10) y otras de mayor volumen, activamente secretoras y provistas de vellosidades y vesículas de pinocitosis, entre las que se distinguen células claras (11), oscuras (12) e intermedias. El tejido conectivo subyacente presenta fibroblastos (13), finas fibras de colágena, algunas células inmunitarias (linfocitos) (14) y capilares que pueden ser fenestrados.

Figura 9

vesículas, vacuolas mitocondrias y ribosomas libres. El aparato de Golgi y el retículo endoplásmico rugosos están poco desarrollados. El núcleo es ovoide y se ubica en el centro de la célula. La célula oscura presenta en su superficie muy escasos microvillis. Asimismo, los ribosomas, vesículas y mitocondrias son escasos, y el citoplasma es muy electrodenso. El núcleo es central y suele presentar indentaciones. A este nivel, las células oscuras no tienen invaginaciones en las membranas basolaterales de la misma. Algunos autores han descrito un tercer tipo de célula aplanada en el fondo de las invaginaciones existente en esta región, cuya función es desconocida. En la luz de esta región del saco existen sustancias electrodensas y macrófagos intraluminales, con numerosos lisosomas en su citoplasma.

La región o porción distal está compuesta por células columnares con una altura de 10  $\mu\text{m}$  y una anchura de 5  $\mu\text{m}$ . En esta región se han identificado también células claras y células oscuras. Las primeras son las más frecuentes. Hacia el fondo del saco las células disminuyen su altura y su superficie se hace más lisa.

Las células oscuras de las distintas regiones están implicadas en el transporte iónico. Las células claras elaboran hormona natriurética, denominada saccina, que incrementa la producción de endolinfa, lo que confiere a estas células el carácter de células con actividad secretora paracrina. A nivel del saco endolinfático, se han identificado receptores de péptidos natriuréticos

Los trabajos experimentales realizados en el saco endolinfático sugieren la participación de esta estructura en tres funciones básicas: la secreción y la reabsorción de la endolinfa vinculada a la presencia en las células epiteliales de transportadores iónicos y acuaporinas; la respuesta inmunitaria del oído interno; y la eliminación de restos presentes en la endolinfa, hecho que hay que vincular a la existencia de los macrófagos intraluminales y a la fagocitosis.

### Membrana de Reissner

La membrana de Reissner es el techo del canal coclear y estructuralmente consta de una cara superior, formada por células endoteliformes que se continúan con las que revisten la rampa o el espacio vestibular, y una cara inferior, formada por células aplanadas que constituyen un epitelio monoestratificado. Aunque se han realizado numerosos estudios sobre la incidencia de estas células en la modificación iónica de la endolinfa, los resultados parecen concluir que, en general, dicha incidencia es poco significativa<sup>13</sup> (figuras 2 y 3).

### HISTOLOGÍA DEL GANGLIO ESPIRAL Y SUS CONEXIONES CON LOS RECEPTORES AUDITIVOS

El ganglio espiral, denominado también ganglio coclear o de Corti, es el ganglio sensorial de la vía acústica que se localiza en el conducto espiral o de Rosenthal del caracol óseo; ocupa toda la extensión de dicho conducto y se apoya en la base ósea de la lámina espiral<sup>4,5</sup> (figuras 2 y 3).

El ganglio está formado por las neuronas que constituyen el primer eslabón neuronal –primera neurona– de la vía acústica. Las neuronas son de tipo bipolar y se subdividen en dos grupos: neuronas tipo I y neuronas tipo II.

Las neuronas tipo I son voluminosas y representan el 90% de la población neuronal del ganglio. El núcleo suele presentar indentaciones y el citoplasma contiene todos los elementos característicos de las neuronas, incluyendo aparato de Golgi, neurofilamentos, neurotúbulos y grumos de Nissl. Las neuronas tipo I también se caracterizan porque, en un

elevado número, están mielinizadas en su periferia, es decir, su cuerpo celular está rodeado por una vaina de mielina formada por las células satélites gliales que las rodean. Al ser neuronas bipolares, tienen dos prolongaciones: una hacia el exterior, que actúa de dendrita, y otra hacia el interior, que actúa como axón. Ambas prolongaciones están mielinizadas. La prolongación externa se dirige a través de conductos existentes en la lámina espiral hacia el órgano de Corti. Cuando salen de la lámina, pierden la mielina y cruzan la membrana basilar, alcanzando exclusivamente a las células sensoriales internas del órgano de Corti. Diez neuronas tipo I se conectan con cada célula sensorial interna.

Las neuronas tipo II son neuronas pequeñas y representan el 10% de la población del ganglio. Una minoría de ellas también está rodeada por una vaina de mielina. Las neuronas tipo II son asimismo bipolares y extienden sus prolongaciones en idéntico sentido que las tipo I. La prolongación externa tras cruzar la lámina espiral y perder la mielina cruza el túnel de Corti, siguiendo un curso espiral, y realiza contactos sinápticos con varias células sensoriales externas. Cada célula ganglionar contacta sinápticamente con al menos 10 células sensoriales externas. Las prolongaciones internas de ambas neuronas se dirigen a través del meato acústico interno a los núcleos cocleares del tronco encefálico.

Las células sensoriales reciben fibras nerviosas eferentes procedentes del bulbo, que constituyen el haz olivo coclear de Rasmussen. Discurren junto a las fibras aferentes y cruzan la lámina espiral y la membrana basilar para alcanzar las células sensoriales, con las que establecen contactos sinápticos

### HISTOFISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DEL VOLUMEN EN EL SISTEMA ENDOLINFÁTICO

La regulación del volumen de endolinfa existente en el sistema endolinfático depende de distintos factores. A continuación analizaremos el papel del  $K^+$  y el de la urea en dicha regulación, al estar vinculada su actividad con las distintas estructuras que hemos descrito con anterioridad.

En relación con el K, las células marginales de la estría vascular son las responsables de su incorporación a la endo-



linfa. Ello ocurre porque en la membrana apical existen canales de  $K^+$  con dos subunidades: las proteínas KCNE1 y KCNQ1, que facilitan el paso de  $K^+$  a la endolinfa. La mutación del gen KCNE1 altera la producción de endolinfa. Las membranas basolaterales de las células marginales también son ricas en actividad ATPasa  $Na/K$ , lo que facilita el transporte del  $K^+$  hacia el interior de la célula y del  $Na^+$  hacia el exterior. Asimismo, en estas membranas existe un cotransportador  $NaKCl$  que transporta a los tres iones  $-Na^+$ ,  $Cl^-$  y  $K^+$  al interior de la célula. Las mitocondrias existentes a dicho nivel suministran la fuente energética (ATP) que hace posible el transporte iónico activo<sup>7,14-16</sup> (figuras 7 y 8).

En el flujo del  $K^+$ , se ha sugerido que a través de las uniones gap existiría una ruta intracelular de incorporación de  $K^+$  a la estría vascular. La mutación de la conexina 26 que participa de las uniones gap afectaría a los niveles de  $K^+$ <sup>7,8</sup> (figuras 10 y 11).

Las unidades de células oscuras participan en el mantenimiento de la homeostasis de la endolinfa, preservando los niveles altos de  $K^+$  y bajos de  $Na^+$ , así como los niveles de calcio. Los mecanismos son básicamente semejantes a los anteriormente descritos.

En relación con la endolinfa, la actividad fisiológica del saco es muy sensible con las variaciones de volumen. Cuando aumenta el volumen, se incrementa el  $K^+$  intraluminal y disminuye el  $Na^+$ ; cuando el volumen de la endolinfa decrece, el  $K^+$  intraluminal baja y el  $Na^+$  sube. Estos cambios iónicos en dirección opuesta se interpretan como la demostración de que el saco posee una respuesta bidireccional, siendo capaz tanto de secretar como de reabsorber, según las condiciones en que se encuentre la endolinfa. Desde una perspectiva microscópica, se observa que en condiciones de equilibrio la luz del saco está ocupada por un material homogéneo, el cual desaparece cuando se incrementa el volumen. En estas circunstancias, las células oscuras se activan y desarrollan, recubriendo la superficie de las células claras. Por el contrario, cuando se reduce el volumen de la endolinfa, el material intraluminal se hace más denso y las células claras se activan y aumentan de volumen<sup>1,8</sup>.

Asimismo, la urea interviene en la regulación del volumen de líquido endolinfático. La difusión de urea hacia la endolinfa contribuye a la presión osmótica de ésta (11-40 mM más que la perilinfa y 30-40 mM más que la osmolalidad plasmática)<sup>17</sup>. La administración intravenosa de urea aumenta la osmolalidad sanguínea e inmediatamente redu-

TRANSPORTE IÓNICO EN LA ESTRÍA VASCULAR/ESTABLECIMIENTO DEL POTENCIAL COCLEAR

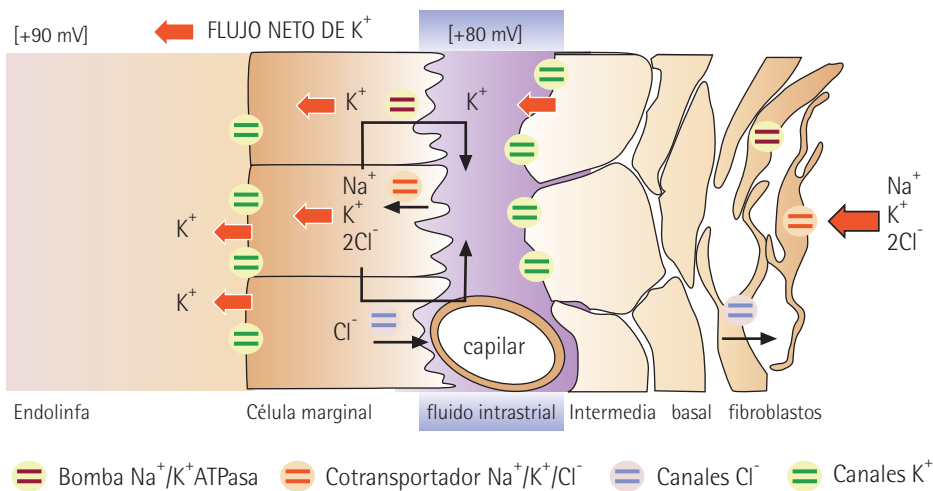
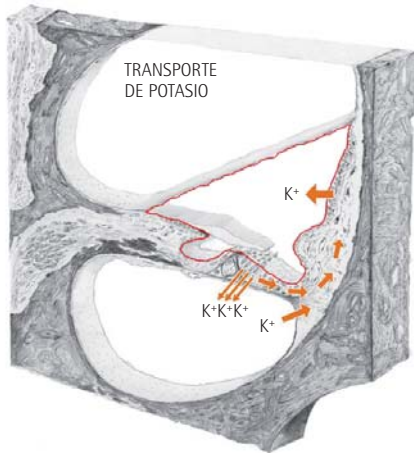


Figura 10

Transporte iónico en la estría vascular.



**Figura 11** Transporte del potasio. Algunas de las estructuras implicadas en el laberinto membranoso anterior.

ce el volumen de fluido endolinfático y es la base de un test clínico para confirmar el hidrops endolinfático<sup>18</sup>. Esta variación osmótica produce edema en el interior de la estría vascular e hinchazón de las células marginales.

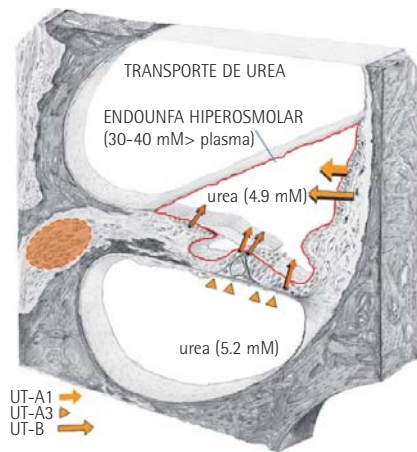
Hay un ligero gradiente de urea desde la perilinfa a la endolinfa (0,3 mM), pero la tasa de flujo es muy rápida debido al transporte facilitado por proteínas derivadas de dos genes UT-A y un gen UT-B en el cromosoma 18<sup>19</sup>. El gradiente es pequeño porque la permeabilidad es muy alta y las diferencias se equilibran más rápidamente.

La localización topográfica inmunohistoquímica de estos transportadores de urea revela su ubicación exclusiva en las células que bordean el espacio endolinfático en la rata<sup>20</sup>. UT-A1 se localiza en las células marginales de la estría vascular, ambos pilares de Corti, células de Boettcher y células oscuras de las crestas ampulares. UT-B se encuentra en las células basales de la estría vascular, ambos pilares del órgano de Corti, células de Boettcher y las células de sostén del epitelio sensorial de las crespas.

UT-A3 se localiza en las células mesoteliales de la cara inferior de la membrana basilar. Las neuronas del ganglio espiral también expresan UT-A1. Esto supone una regulación activa del transporte de urea a través de la barrera de sistemas de uniones estrechas (*tight-junctions*) que sella el espacio endolinfático, pero también un papel activo de estos tipos celulares en la regulación de su propio volumen citoplásmico.

Las células ciliadas externas también expresan UT-A y UT-B, lo que posiblemente contribuye a mantener la presión osmótica intracelular elevada (un «esqueleto hidráulico»); ello mantiene la rigidez del cilindro citoesquelético submembranario y regula sus cambios de volumen (y altura) asociados a su despolarización<sup>21</sup> (figura 12).

El papel de los solutos osmóticamente activos y las variaciones de permeabilidad de la barrera coclear endolinfática (acuaporinas) no ha sido totalmente estudiado en la regulación del volumen de fluido endolinfático ni en su posible influencia en la EM.



**Figura 12** Transporte de la urea. Algunas de las estructuras implicadas en el laberinto membranoso anterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Couloigner V, Teixeira M, Sterkers O, Rask-Andersen H, Ferrary E. Le sac endolymphatique: ses fonctions au sein de l'oreille interne. *Med Sci (Paris)* 2004;20:304-10.
2. Yamakawa K. Über die Pathologische Veränderung bei einem Ménière-Kranken. *Z Oto-Rhino-Laryngol Org der Japan. ORL Gesellschaft* 1938;44:182-93.
3. Campos A, Cañizares FJ, Crespo PV, Revelles F. Vestibular lesions and tumors of the vestibular area: electron microscopy approach. En: Russo J, Sommers SC (eds.). *Tumor diagnosis by electron microscopy*. New York: Field & Wood; 1990. p. 251-80.
4. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(5):301-7.
5. Díaz-Flores L. *Neurohistología*. Granada: Juberías; 1977.
6. Harada Y. *The vestibular organs*. Amsterdam: Kugler & Ghedini Publications; 1988.
7. Forge A, Becker D, Casalotti S, Edwards J, Marziano N, Nickel R. Gap junctions and connexins in the inner ear. *Audiol Neurootol* 2002;7:141-5.
8. Forge A, Wright T. The molecular architecture of the inner ear. *Br Med Bull* 2002;63:5-24.
9. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 1995;191:101-18.
10. Matsunaga T, Kanzaki J, Masuda M, Hosoda Y. Ultrastructure of the vestibular dark cell area in patients with acoustic neurinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1995;57(4):182-8.
11. Hellingn K, Merker HJ. Morphological aspects of potassium flow in the semicircular canal ampulla of the pigeon. *Histol Histopathol* 2005;20:339-50.
12. Masuda M, Yamazaki K, Kanzaki J, Hosoda Y. Ultrastructural evidence of cell communication between epithelial dark cells and melanocytes in vestibular organs of the human inner ear. *Anat Rec* 1995;242(2):267-77.
13. Yeh T-H, Herman P, Tsai M, Tran Ba Huy P, Van Den Abbeele T. A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998;274:566-76.
14. Carlisle L, Steel K, Forge A. Endocochlear potential generation is associated with intercellular communication in the stria vascularis: structural analysis in the viable dominant spotting mouse mutant. *Cell Tissue Res* 1990;262:329-37.
15. Crouch JJ, Sakaguchi N, Lytle C, Schulte BA. Immunohistochemical localization of the Na-K-Cl co-transporter (NKCC1) in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem* 1997;45:773-8.
16. McQuirt JP, Schulte BA. Distribution of immunoreactive alpha- and beta-subunit isoforms of Na,K-ATPase in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem* 1994;42:843-53.
17. Dallos P, Popper AN, Fay RR. *The cochlea*. New York: Springer; 1996. p. 44-185.
18. Angelborg C, Klockho I, Stahle J. Urea and hearing in patients with Ménière's disease. *Scand Audiol* 1977;6:143-6.
19. Fenton RA, Stewart GS, Carpenter B, Howorth A, Potter EA, Cooper GJ, Smith CP. Characterization of the mouse urea transporters UT-A1 and UT-A2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:817-25.
20. Kwun Y-S, Yeo SW, Ahn Y-H, Lim S-W, Jung J-Y, Kim W-Y, Sands JM, Kim J. Immunohistochemical localization of urea transporters A and B in the rat cochlea. *Hear Research* 2003;183:84-96.
21. Chertoff ME, Brownell WE. Characterization of cochlear outer hair cell turgor. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994;266:467-79.

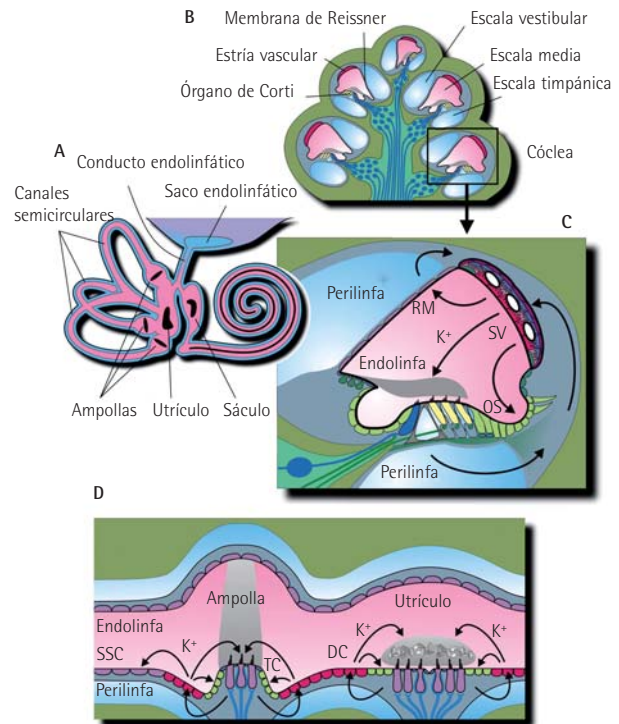
## 2. HOMEOSTASIS DE FLUIDOS EN EL OÍDO INTERNO Y ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Philine Wangemann

### COMPOSICIÓN IÓNICA DE LA ENDOLINFA

El oído interno es esencialmente un sistema de compartimentos con fluidos interconectados que incluyen la cóclea, el utrículo, el sáculo, las tres ampollas de los conductos semicirculares, el conducto endolinfático y el saco endolinfático (figura 1). Seis de estos compartimentos, la cóclea, el utrículo, el sáculo y las tres ampollas, contienen células ciliadas sensoriales, mientras que el conducto y el saco endolinfático carecen de ellas.

El fluido que ocupa la luz de estos compartimentos en el oído interno se denomina endolinfa. La endolinfa difiere en su composición entre las diferentes partes del oído interno y también difiere del fluido que la rodea, la perilinfa, así como del líquido cefalorraquídeo o el plasma (tabla 1). Las características más destacables de la endolinfa que baña las células sensoriales en la cóclea y el laberinto vestibular son la elevada concentración de  $K^+$  y las bajas concentraciones de  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$ . La elevada concentración de  $K^+$  hace que éste sea el portador de la mayor carga durante la transducción sensorial. El  $K^+$  tiene varias ventajas como portador de la carga si se compara con otros iones monovalentes, como el  $Na^+$ . La entrada de un número dado de iones  $K^+$  en el citosol produce una alteración mínima de la composición iónica del citosol, puesto que  $K^+$  es el catión intracelular más abundante. Además, la entrada de  $K^+$  a través de los canales de transducción en los penachos ciliares y la salida de  $K^+$  a través de los canales de  $K^+$  en la membrana basolateral de las células ciliadas sensoriales bajo los gradientes electroquímicos de tal forma que existe poca demanda de energía en las células sensoriales para mantener el transporte iónico. Esto significa que los requerimien-



El oído interno y el ciclo del  $K^+$ . A) Compartimentos del oído interno consistente en la cóclea y el laberinto vestibular. B) Sección transversal de la cóclea. C) Sección transversal de uno de los giros de la cóclea. D) Sección transversal del utrículo y una ampolla. La secreción de  $K^+$  en la cóclea está mediada por la estria vascular (SV), y en el laberinto vestibular por las células oscuras vestibulares (DC). La absorción de  $K^+$  y  $Na^+$  está mediada por las células sensoriales, la membrana de Reissner (RM) y las células epiteliales del sulcus externo (OS) en la cóclea; y por las células sensoriales, las células de transición (TC) y las células epiteliales del canal semicircular (SSC) en el laberinto vestibular.

Figura 1

tos energéticos de las células ciliadas sensoriales son menores que para otras células epiteliales, que están comprometidas de forma primaria con el transporte iónico. Consecuentemente, la función sensorial no requiere células sensoriales cercanas a los vasos sanguíneos, que podrían proporcionar una fuente de ruido sobre la señal mecánica que va a ser detectada.

### TRANSPORTE DE $\text{Na}^+$ Y $\text{K}^+$

El compartimento luminal del oído interno está limitado por un epitelio que consiste en muchos tipos celulares diferentes, que incluyen células ciliadas y células que mantienen la composición no habitual de la endolinfa. El mantenimiento de las concentraciones de  $\text{K}^+$  elevadas y de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$  bajas en la endolinfa requiere de la secreción y la reabsorción de  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ . La secreción de  $\text{K}^+$  es mediada por la estría vascular y las células oscuras vestibulares (figura 1). La absorción de  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$  es mediada por las células sensoriales, la membrana de Reissner y las células epiteliales del sulco externo en la cóclea, y las células transicionales y las células epiteliales de los conductos semicirculares del laberinto vestibular. Las células sensoriales y no sensoriales median la secreción y la absorción de  $\text{Ca}^{2+}$ .

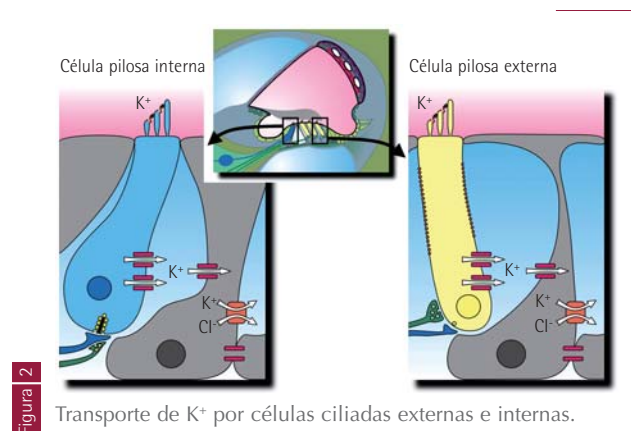
El portador principal de la carga en la cóclea y el laberinto vestibular es el  $\text{K}^+$ , que genera una corriente de transducción a través de las células sensoriales. La transducción sensorial depende de canales iónicos de apertura mecánica que se localizan en los penachos ciliares de las células ciliadas. La apertura de los canales de transducción mantiene una entrada de  $\text{K}^+$  desde la endolinfa hacia las células ciliadas, que despolariza la membrana basolateral de la célula ciliada. Esta despolarización tiene diferentes consecuencias, dependiendo del tipo de célula ciliada. La despolarización de las células ciliadas externas cocleares produce una contracción de la proteína motor prestina (*Slc26a3*), que genera un acortamiento de las células ciliadas externas y produce una amplificación del estímulo mecánico. La despolarización de las células ciliadas internas de la cóclea o las células ciliadas vestibulares provoca una entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la membrana ba-

solateral, liberación de vesículas de neurotransmisores y activación de las neuronas sensoriales. La entrada de  $\text{K}^+$  desde la endolinfa a través de canal de transducción apical a las células ciliadas es equilibrada por la salida de  $\text{K}^+$  a través de la membrana basolateral mediante canales de  $\text{K}^+$  (figura 2).

Aunque se han identificado muchos de los canales de  $\text{K}^+$  basolaterales, la identidad de los canales de transducción de apertura mecánica de los penachos ciliares no ha sido confirmada<sup>1</sup>. Los canales que median la salida de  $\text{K}^+$  a través de la membrana basolateral incluyen los canales de  $\text{K}^+$  voltaje dependientes *Kcnq4* que se asocian con subunidades *Kcne* y el canal de  $\text{K}^+$  activado por  $\text{Ca}^{2+}$  *Kcma1* que se asocia con subunidades *Kcnmb2-5*. Existen varias formas de procesamiento de *Kcnq4* que se expresan en el oído interno, una de las cuales, *Kcnq3v3*, se expresa preferentemente en la base de la cóclea<sup>6</sup>. El  $\text{K}^+$  que fluye a través de la membrana basolateral entra en el fluido del espacio intersticial que se continúa con la perilinfa.

### EL CICLO DEL $\text{K}^+$ Y SU REGULACIÓN

El  $\text{K}^+$  que fluye desde la endolinfa a la perilinfa a través de las células sensoriales se recicla mediante la recaptación por los fibrocitos del ligamento espiral, su transferencia a través de la estría vascular y la secreción de vuelta a la endolinfa. Se han propuesto varias vías paralelas para el paso desde las células sensoriales hacia el ligamento espiral<sup>7</sup>. El camino a través del espacio perilinfático abierto



de la escala timpánica se basa en las medidas de corriente<sup>8</sup>. Una vía adicional podría implicar la captación de  $K^+$  a través de las células de Deiters, su dispersión entre células a través de las uniones gap y la liberación de  $K^+$  desde las células basales al espacio intersticial del ligamento espiral<sup>9</sup>. La captación de  $K^+$  desde el espacio intersticial del ligamento espiral que es continuo con la perilinfa ocurre a través de fibrocitos especializados. Los fibrocitos tipo II, IV y V expresan  $Na^+/K^+$  ATPasa y el cotransportador  $Na^+/2Cl^-/K^+$  Slc12a2 y los canales de  $Cl^-$  Clcnka y Clcnkb<sup>10-14</sup>. Aunque los datos funcionales de los fibrocitos no existen, la similitud de este conjunto de transportadores con la membrana basolateral de las células de la estría marginal y las células oscuras vestibulares sugiere que los fibrocitos obtienen el  $K^+$  de la perilinfa (figura 3). Las uniones en hendidura, en concreto Gjb2 (Cx26) y Gjb6 (Cx30), conectan los fibrocitos tipo II, IV y V entre ellos, así como con los fibrocitos tipo I, las células basales e intermedias de la estría vascular.

La salida de  $K^+$  inducida por el estímulo sonoro desde las células ciliadas sensoriales produce incrementos medibles de la concentración de  $K^+$  extracelular en la perilinfa alrededor<sup>15-16</sup>. La amplitud de estos incrementos podría estar limitada por los mecanismos de tamponamiento de  $K^+$ , con el objeto de minimizar la despolarización de las células ciliadas y las neuronas adyacentes. El mecanismo principal de tamponamiento puede depender de la desaparición por di-

fusión dentro de un espacio de perilinfa abierto no obstruido. Las medidas de corriente en la escala timpánica sostienen este concepto<sup>8</sup>. El tamponamiento adicional del  $K^+$  puede ser realizado por las células de Deiters y otras células de soporte en la proximidad de las células ciliadas. Las células de Deiters tienen un potencial de membrana próximo al potencial de equilibrio del  $K^+$ <sup>17</sup> y expresan el canal rectificador de entrada de  $K^+$  Kcnq10, que es particularmente abundante en el área de la membrana que tiene el canal de salida de  $K^+$  Kcnq4 en las células ciliadas externas<sup>18,19</sup>. Es posible que la salida de  $K^+$  de las células ciliadas produzca un aumento local de la concentración de  $K^+$  extracelular que ajusta el potencial de equilibrio de  $K^+$  local por debajo del potencial de membrana para promover la entrada de  $K^+$  en las células de Deiters. La elevación consiguiente de la concentración de  $K^+$  citosólico ajustaría el potencial de equilibrio de  $K^+$  por encima del potencial de membrana y promovería la salida de  $K^+$  preferentemente a través del canal rectificador de entrada de  $K^+$ , canales rectificadores de salida de  $K^+$  o cotransportadores  $K/Cl$ <sup>20,21</sup>. Este mecanismo aseguraría que la liberación de  $K^+$  se realiza sobre un área amplia, lo que reduce la amplitud de los incrementos locales en el fluido extracelular. Los mecanismos propuestos en la cóclea son análogos al mecanismo descrito en la glía de Müller de la retina<sup>22,23</sup>. A pesar de la presencia de mecanismos de tamponamiento o la ruta de transporte de  $K^+$  vía células de soporte, el  $K^+$  entra en el compartimento perilinfático, desde el que se recicla en la endolinfa.

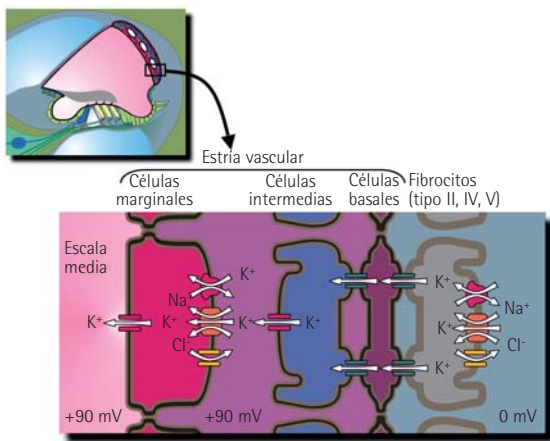


Figura 3

Transporte de  $K^+$  por la estría vascular y el ligamento espiral.

El reciclaje de  $K^+$  desde la perilinfa implica su captación a través de los fibrocitos del ligamento espiral que están unidos a través de uniones en hendidura entre ellos, así como con las células basales e intermedias de la estría vascular (figura 3). Las células intermedias liberan  $K^+$  al espacio intraestrial a través del canal de  $K^+$  Kcnj10, que genera el potencial endococlear. Desde el espacio intraestrial,  $K^+$  es captado por las células marginales y secretado en la endolinfa. De forma similar, las células vestibulares oscuras toman el  $K^+$  desde la perilinfa y lo secretan en la endolinfa.

La secreción de  $K^+$  por las células marginales de la estría y las células vestibulares oscuras ocurre mediante mecanis-

mos equivalentes<sup>24</sup>. Ambos tipos de células epiteliales captan el  $K^+$  a través de la membrana basolateral a través del cotransportador  $Na^+/2Cl^-/K^+Slc12a2$  y la  $Na^+/K^+$  ATPasa<sup>25,26</sup>. La  $Na^+/K^+$  ATPasa capta el  $K^+$  y establece un gradiente de  $Na^+$  que aporta energía para una posterior captación de  $K^+$  vía  $Slc12a2$ . Las células marginales de la estría vascular, a diferencia de las células vestibulares oscuras, parecen expresar, además de la  $Na^+/K^+$  ATPasa, una  $K^+/H^+$  ATPasa<sup>27</sup>. El significado funcional de la ATPasa  $K^+/H^+$  es actualmente incierto. El  $K^+$  captado a través de la membrana basolateral es secretado por la membrana apical a través del canal de  $K^+$   $Kcnq1$ , que se asocia con la subunidad  $Kcne1$ <sup>26,28</sup>. El  $Na^+$  y el  $Cl^-$  llevados a través del cotransportador  $Na^+/2Cl^-/K^+$  son reciclados en la membrana basolateral vía la  $Na^+/K^+$  ATPasa y canales de  $Cl^-$ <sup>24,29</sup>. Los canales de  $Cl^-$  constan de subunidades  $Clcnka/Bsnd$  (CIC-Ka/barttin) y  $Clcnkb/Bsnd$  (CIC-Kb/barttin)<sup>13,14,30-33</sup>.

La tasa de secreción de  $K^+$  en las células vestibulares oscuras y las células marginales de la estría es controlada por estímulos osmóticos e iónicos, así como por diversos receptores. Los cambios en la concentración de  $K^+$  apical o basolateral son el mayor regulador de la secreción de  $K^+$ . La tasa de secreción de  $K^+$  se incrementa por la disminución de la concentración de  $K^+$  apical o el aumento en la zona basolateral<sup>26,34</sup>. La sensibilidad al  $K^+$  apical permite mantener la homeostasis endolinfática de  $K^+$ , y la sensibilidad al  $K^+$  basolateral asegura el potencial endococlear (véase más adelante). Además, la tasa de secreción de  $K^+$  aumenta por el descenso de la osmolaridad basolateral y disminuye con la elevación de la osmolaridad<sup>35</sup>. Por otra parte, la tasa de secreción de  $K^+$  en las células vestibulares oscuras y las células marginales de la estría se incrementa por receptores  $\beta_1$ -adrenérgicos y AMPc como segundo mensajero<sup>36-39</sup>, y disminuye por receptores muscarínicos o purinérgicos<sup>40-42</sup>. La sensibilidad a receptores adrenérgicos puede ser parte de una respuesta a estrés que prepara a la cóclea y al sistema vestibular para un periodo de estimulación intensa<sup>43</sup>.

### ABSORCIÓN DE $Na^+$ Y $K^+$

La endolinfa es un fluido extracelular atípico por su elevada concentración de  $K^+$  y baja concentración de  $Na^+$ . La ho-

meostasis del  $Na^+$  y  $K^+$  endolinfático es mediada por la secreción de  $K^+$  y la absorción de  $K^+$  y  $Na^+$ . La secreción de  $K^+$  es regulada por la estría vascularis y las células vestibulares oscuras, y la vía más destacable de absorción de  $K^+$  es la vía a través de las células sensoriales (véase anteriormente). Las mediciones de concentraciones y de actividad eléctrica han demostrado que existen vías de absorción adicionales, particularmente a través del sulcus externo y la membrana de Reissner<sup>8,44</sup>. Las células epiteliales en ambos tejidos absorben  $Na^+$  y  $K^+$  desde la endolinfa<sup>45,46</sup>. Las células epiteliales del sulcus externo toman  $Na^+$  y  $K^+$  a través de canales catiónicos no selectivos, canales de  $K^+$  de pequeña y gran conductancia, y canales catiónicos no selectivos operados por el receptor P2RX2, y liberan  $Na^+$  y  $K^+$  a través de la membrana basolateral vía  $Na^+/K^+$  ATPasa y canales de  $K^+$ , respectivamente<sup>47-49</sup>.

Las células epiteliales de la membrana de Reissner toman  $Na^+$  a través de un canal de  $Na^+$   $EnaC$  y liberan  $Na^+$  a través de la membrana basolateral a través de la  $Na^+/K^+$  ATPasa<sup>46</sup>. La fuerza conductora para la reabsorción de  $Na^+$  y  $K^+$  en la cóclea es al menos en parte derivada del potencial endococlear. Las células epiteliales comprometidas en la reabsorción de  $Na^+$  y  $K^+$  han sido descritas en el laberinto vestibular. Las células vestibulares transicionales parecen ser las homólogas a las células del sulcus externo coclear<sup>48,50,51</sup> y las células epiteliales del conducto semicircular parecen ser como las células epiteliales de la membrana de Reissner<sup>52,53</sup>. Estas homólogas se extienden a una lista de tipos celulares homólogos que incluyen las células ciliadas cocleares y vestibulares, así como las células marginales de la estría vascular y las células vestibulares oscuras<sup>24</sup>.

### GENERACIÓN DEL POTENCIAL ENDOCOCLEAR

El potencial endococlear genera un impulso para mantener la corriente de transducción en la cóclea que puede favorecer una sensibilidad mecánica mayor en las células ciliadas cocleares, en comparación con las células ciliadas vestibulares. El potencial endococlear es un potencial transepitelial que se genera por la estría vascular<sup>34,54,55</sup>. La estría vascular es un epitelio estratificado, formado por

células marginales, intermedias y basales, y una red capilar interna (figura 3). Las células marginales se unen entre sí mediante uniones estrechas, de modo que forman una barrera celular. Lo mismo ocurre con las células basales, que forman también una barrera celular debido a las uniones estrechas entre ellas. El epitelio de células marginales separa la endolinfa del fluido del espacio intraestrial. Las células basales separan el fluido del espacio intraestrial del fluido del espacio interestrial, el cual se continúa con la perilinfia; mientras que las células endoteliales de la red capilar separan el fluido del espacio interestrial de la sangre.

El potencial endococlear se genera a través de la barrera de células basales<sup>56</sup>. Las uniones estrechas que unen las células basales están formadas por un único tipo de claudina, claudina 11 (Cldn11), a diferencia de las uniones estrechas entre las células marginales, que están formadas por un elevado tipo de claudinas diferentes<sup>57,58</sup>. La membrana interna de la barrera de células basales, orientada hacia el espacio intraestrial, se conecta con las células intermedias de la estría mediante uniones tipo gap, asegurando que ambas estén eléctricamente conectadas<sup>59,60</sup>. La membrana externa de la barrera de células basales está conectada vía uniones tipo gap, Gjb2 (Cx26) y Gjb6 (Cx30), a los fibrocitos tipo I del ligamento espiral<sup>61-65</sup>. La arquitectura celular del ligamento espiral y la estría vascular representan un sistema de captación de K<sup>+</sup> altamente eficiente. El K<sup>+</sup> es captado por los fibrocitos y canalizado por un sistema de uniones gap hasta las células intermedias de la estría vascular.

El potencial endococlear es esencialmente un potencial de equilibrio para el K<sup>+</sup>, generado gracias a la presencia de canales de K<sup>+</sup>, Kcnj10, en las células intermedias de la estría vascularis y como consecuencia de las bajas concentraciones de K<sup>+</sup> en el fluido del espacio intraestrial y las altas concentraciones de K<sup>+</sup> en el citosol de las células intermedias<sup>66-68</sup>. Las células marginales de la estría vascular y los fibrocitos del ligamento espiral favorecen la generación del potencial endococlear mediante el mantenimiento de bajas concentraciones de K<sup>+</sup> en el fluido del espacio intraestrial y ase-

guran altas concentraciones citosólicas de K<sup>+</sup> en las células intermedias<sup>26</sup>.

Numerosas condiciones clínicas y prácticas experimentales dan lugar a la pérdida del potencial endococlear y provocan la pérdida de capacidad auditiva.

- Los diuréticos de asa tipo furosemida o bumetanida inhiben el potencial endococlear mediante la inhibición de captación de K<sup>+</sup> por las células marginales, de modo que aumenta la concentración de K<sup>+</sup> en el fluido del espacio intraestrial e interrumpe el gradiente de K<sup>+</sup> necesario para la generación del potencial endococlear<sup>69,70</sup>. De forma similar, aumentos en la concentración de K<sup>+</sup> en el fluido del espacio intraestrial por perfusión vascular de altas concentraciones de K<sup>+</sup> o por perfusión de inhibidores de captación del K<sup>+</sup> por células marginales provocan una rápida inhibición del potencial endococlear<sup>71-73</sup>.
- Los ratones que carecen de canales para K<sup>+</sup> Kcnj10 son incapaces de generar el potencial endococlear<sup>67</sup>.
- La inhibición farmacológica de los canales de K<sup>+</sup> Kcnj10 inhibe el potencial endococlear<sup>73-75</sup>.
- El fármaco contra el cáncer difluorometil-ornitina (DMFO) inhibe la síntesis de poliamina y se reduce el potencial endococlear por depleción de poliaminas, las cuales participan en la corriente de rectificación de entrada de los canales de K<sup>+</sup> Kcnj10<sup>76,77</sup>. La ausencia de esta corriente de rectificación de entrada incrementa el flujo de iones K<sup>+</sup> en el espacio intraestrial, lo que reduce el fuerte gradiente de K<sup>+</sup> necesario para la generación del potencial endococlear.
- La pérdida de Slc26a4 funcional en ratones con síndrome de Pendred da lugar a la pérdida de canales Kcnj10 y a la pérdida del potencial endococlear<sup>78-80</sup>.
- La pérdida de Gjb6 (Cx30) en modelos de ratones con sordera mediada por conexina hace a los capilares de la estría vascular más permeables hacia el espacio intraestrial; ello supone un captación eléctrico para el potencial endococlear y provoca una pérdida completa del potencial endococlear<sup>81</sup>.
- La pérdida de integridad de las uniones estrechas entre las células basales debido a la pérdida de Cldn11 hace a la barrera de células basales más per-



meable y provoca una pérdida del potencial endococlear<sup>82,83</sup>.

Todos estos datos permiten afirmar que el potencial endococlear depende de forma crítica de la función de los canales Kcnj10, de un fuerte gradiente de concentración de K<sup>+</sup> a través de los canales y de la integridad de las barreras epiteliales y endoteliales.

## ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

La enfermedad de Ménière (EM) está caracterizada por episodios de vértigo, pérdida de audición fluctuante (en principio de sonidos de baja frecuencia), acúfenos, edema endolinfático (hidrops) y sensación de plenitud ótica<sup>84,85</sup>. La etiología de la EM es desconocida y no está claro si el hidrops endolinfático (HE) es causa, consecuencia o un epifenómeno de la EM<sup>86-88</sup>. En algunos casos existen evidencias claras que apoyan la etiología de la enfermedad, como la predisposición genética, patologías mediadas por autoinmunidad, estrés emocional o desequilibrios de los fluidos del oído interno.

La predisposición genética como causa de la enfermedad está basada en la aparición de la EM a nivel familiar, más que de forma esporádica (véase capítulo 6). La EM familiar, considerada como una enfermedad de origen genético, podría explicar hasta un 14% de los casos<sup>89</sup>. Concretamente, el locus HLA-A2 del complejo principal de histocompatibilidad, el cual regula las respuestas inmunológicas inflamatorias, ha sido encontrado en un 90% de los pacientes con EM familiar, pero sólo en un 29% de la población normal<sup>90</sup>. Este locus no es específico de la EM, ya que también está asociado a un desarrollo más temprano de enfermedad de Alzheimer y a peor pronóstico de cáncer de ovario<sup>91,92</sup>. Este podría ser más un factor permisivo que la causa de la EM familiar.

Otro defecto genético que se sospecha que puede ser causa de EM es la mutación del gen COCH, que da lugar a la proteína cochlina. La mutación de la cochlina se ha encontrado en pacientes que sufren pérdida de audición autosómica dominante y disfunción vestibular, clasificada

como DFNA9, la cual incluye pérdida de audición desarrollada en el adulto, que también se aprecia en la EM<sup>93-95</sup>. Aún no está claro si estas mutaciones de cochlina son una causa o una simple coincidencia en la EM. En algunos estudios se observan pacientes con EM que tienen mutaciones en cochlina<sup>96,97</sup>, mientras que otros describen la ausencia de las mismas<sup>98,99</sup>. La cochlina es una proteína de secreción de función desconocida, que se expresa en fibrocitos del limbo espiral y del ligamento espiral<sup>100,101</sup>. Esta proteína es interesante, ya que está sobreexpresada en glaucoma<sup>102</sup>. Las investigaciones dirigidas a dilucidar la función de la cochlina en el oído interno son desafortunadamente muy complicadas, debido al hecho de que la cochlina parece no ser esencial para el desarrollo de las funciones cocleares y vestibulares en ratones. Los ratones genéticamente manipulados para carecer de cochlina tienen audición normal y no manifiestan signos de disfunción vestibular<sup>103</sup>.

La autoinmunidad ha sido sugerida en algunos casos en base a la presencia de anticuerpos contra antígenos del oído interno detectados en plasma (capítulo 7)<sup>104-107</sup>. Esta etiología también está apoyada por la efectividad de tratamiento con inmunosupresores<sup>108,109</sup> y por experimentos en modelos animales, donde la inoculación con anticuerpos contra antígenos del oído interno resultaron en la pérdida del HE, síntoma asociado pero no limitado a la EM<sup>110,111</sup>.

Históricamente, las alteraciones de la dinámica del fluido coclear han sido vistas como mediadores de la EM, junto con la hipótesis del flujo longitudinal. La hipótesis del flujo longitudinal establece que la endolinfa se genera en la cóclea y que se reabsorbe en el saco endolinfático<sup>112</sup>. Esta hipótesis estaba basada en experimentos mediante tinciones rudimentarias y se apoyaba indirectamente en el hecho de que la destrucción quirúrgica del saco endolinfático daba lugar al HE<sup>113</sup>. En lo que se refiere al control de la composición de la endolinfa, la hipótesis de flujo longitudinal ha sido sustituida por la hipótesis de flujo radial. La hipótesis de flujo radial establece que la composición de la endolinfa está controlada en las secciones radiales de la cóclea mediante

procesos de secreción y absorción. Las medidas del flujo han mostrado la ausencia significativa de un flujo en la endolinfa y la perilinfa, lo cual potencia la hipótesis del flujo radial<sup>114-116</sup>. Aunque la endolinfa no fluye en el sentido apuntado por la hipótesis del flujo longitudinal, los movimientos de fluidos sí que ocurren en respuesta a cambios de presión o en respuesta a sonidos de baja frecuencia<sup>117</sup>. La comunicación entre la endolinfa coclear y la endolinfa del saco endolinfático, la cual difiere en composición (tabla 1), está asegurada gracias a la válvula membranosa<sup>118,119</sup>. Aunque el papel de esta válvula en funciones normales del oído interno, en HE o en la EM no está claro, se ha demostrado que mediante pulsos de presión capaces de empujar al fluido a través de esta válvula se dan síntomas de EM<sup>120,121</sup>.

El estrés emocional también ha sido ampliamente relacionado con ataques de EM<sup>122</sup>. Se ha mostrado que hormonas del estrés, tales como la norepinefrina, incrementan la secreción de K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> en la endolinfa, lo cual podría dar lugar a un aumento del volumen del fluido endolinfático<sup>38,39,123</sup>. Además, se ha demostrado que la vasopresina induce HE en modelos animales y está elevada en pacientes con EM<sup>124,125</sup>. Aunque el mecanismo por el que se produce HE dependiente de vasopresina no está claro, éste podría estar relacionado con la estimulación de la expresión de acuaporina 2<sup>126,127</sup>. La estimulación del transporte de agua e iones podría elevar las demandas metabólicas y dar lugar a un nivel de radicales libres del estrés patológicamente relevante. Se ha demostrado recientemente que las altas concentra-

ciones de radicales libres del estrés contribuyen a la etiología de hipoacusia en modelos de ratones con síndrome de Pendred<sup>80</sup>.

Otra hormona del estrés relacionada con la EM es la prolactina. Concentraciones elevadas de prolactina en plasma se encontraron en varios pacientes con EM<sup>128</sup>. En un grupo de estos pacientes, la hiperprolactinemia fue consecuencia de un prolactinoma, un tumor benigno de la glándula pituitaria que secreta prolactina. La hiperprolactinemia ha sido mostrada en modelos animales como causa de pérdida de audición y una deformación ósea de la cóclea todavía poco entendida<sup>129</sup>.

La dificultad de descifrar la EM no es por falta de modelos animales adecuados. El modelo de cobaya tradicional, derivado de cirugía, no muestra disfunciones vestibulares, la típica pérdida de audición para sonidos de baja frecuencia o la mejora con tratamientos con glicerol, los cuales son característicos de la EM<sup>113,130</sup>. Otros modelos de cobayas han sido utilizados y mostraron desarrollo de HE, pero manifestaron deficiencias similares a las citadas<sup>131-133</sup>. Los modelos de cobayas en general podrían no ser adecuados, debido a que las principales herramientas moleculares de estudio están diseñadas para modelos de ratones. Muchos modelos de ratones con HE han sido recientemente descritos, incluyendo ratones que carecen de Slc26a4, Fox1 o Brn4<sup>134-137</sup>. Ninguno de estos modelos es un modelo ideal para la EM, pero algunos de ellos podrían permitir la investigación de ciertos aspectos de la enfermedad.

Composición de la endolinfa coclear y la perilinfa, y la endolinfa del saco endolinfático y el líquido cefalorraquídeo. Los valores se tomaron de revisiones recientes<sup>138,139</sup> y fueron corregidos con datos adicionales<sup>79,140-145</sup>

	Perilinfa coclear	Endolinfa coclear	Endolinfa utrículo	Endolinfa saco	Líquido cefalorraquídeo	Plasma
Na <sup>+</sup> (mM)	148	1,3	9	129	149	145
K <sup>+</sup> (mM)	4,2	157	149	8-13	3,1	5,0
Cl <sup>-</sup> (mM)	119	132	-	124	129	106
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21	31	-	-	19	18
Ca <sup>2+</sup> (mM)	1,3	0,023	0,197	-	-	2,6
Proteína (mg/dl)	178	38	-	-	24	4238
PH	7,3	7,5	7,5	6,7	7,3	7,3

Tabla 1

## AGRADECIMIENTOS

La autora agradece al Dr. Elias Q. Scherer la lectura crítica de este capítulo. Además, quiere agradecer el apoyo científico del Instituto Nacional de Salud norteamericano (*National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health*), que ha financiado la investigación concediendo las pro-

puestas NIH-R01-DC01098 y NIH-R01-DC04280. Parte de las figuras han sido modificadas con permiso de editores y autores de: *Marcus DC, Wangemann P. Cochlear and Vestibular Function and Dysfunction. En: Álvarez-Leefmans FJ, Delpire E. Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System - From molecules to diseases. San Diego: Elsevier; 2009 - in press.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corey DP. What is the hair cell transduction channel? *J Physiol* 2006;576:23-8.
2. Kros CJ, Crawford AC. Potassium currents in inner hair cells isolated from the guinea-pig cochlea. *J Physiol* 1990;421:263-91.
3. Housley GD, Ashmore JF. Ionic currents of outer hair cells isolated from the guinea-pig cochlea. *J Physiol* 1992;448:73-98.
4. Dulon D, Sugawara M, Blanchet C, Erostequi C. Direct measurements of Ca(2+)-activated K<sup>+</sup> currents in inner hair cells of the guinea-pig cochlea using photolabile Ca<sup>2+</sup>-chelators. *Pflugers Arch* 1995;430:365-73.
5. Mammano F, Goodfellow SJ, Fountain E. Electrophysiological properties of Hensen's cells investigated in situ. *Neuroreport* 1996;7:537-42.
6. Beisel KW, Rocha-Sánchez SM, Morris KA, Nie L, Feng F, Kachar B, et al. Differential expression of KCNQ4 in inner hair cells and sensory neurons is the basis of progressive high-frequency hearing loss. *J Neurosci* 2005;25:9285-93.
7. Spicer SS, Schulte BA. The fine structure of spiral ligament cells relates to ion return to the stria and varies with place-frequency. *Hear Res* 1996;100:80-100.
8. Zidanic M, Brownell WE. Fine structure of the intracochlear potential field. I. The silent current. *Biophys J* 1990;57:1253-68.
9. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Takasaka T, Adams JC. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;32:163-6.
10. Schulte BA, Adams JC. Distribution of immunoreactive Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in gerbil cochlea. *J Histochem Cytochem* 1989;37:127-34.
11. Mizuta K, Adachi M, Iwasa KH. Ultrastructural localization of the Na-K-Cl-cotransporter in the lateral wall of the rabbit cochlear duct. *Hear Res* 1997;106:154-62.
12. Crouch JJ, Sakaguchi N, Lytle C, Schulte BA. Immunohistochemical localization of the Na-K-Cl co-transporter (NKCC1) in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem* 1997;45:773-8.
13. Maehara H, Okamura HO, Kobayashi K, Uchida S, Sasaki S, Kitamura K. Expression of CLC-KB gene promoter in the mouse cochlea. *Neuroreport* 2003;14:1571-3.
14. Qu C, Liang F, Hu W, Shen Z, Spicer SS, Schulte BA. Expression of CLC-K chloride channels in the rat cochlea. *Hear Res* 2006;213:79-87.
15. Johnstone BM, Patuzzi R, Syka J, Sykova E. Stimulus-related potassium changes in the organ of Corti of guinea-pig. *J Physiol (Lond)* 1989;408:77-92.
16. Valli P, Zucca G, Botta L. Perilymphatic potassium changes and potassium homeostasis in isolated semicircular canals of the frog. *J Physiol (Lond)* 1990;430:585-94.
17. Oesterle EC, Dallos P. Intracellular recordings from supporting cells in the guinea pig cochlea: DC potentials. *J Neurophysiol* 1990;64:617-36.
18. Hibino H, Horio Y, Inanobe A, Doi K, Ito M, Yamada M, et al. An ATP-dependent inwardly rectifying potassium channel, KAB-2 (Kir4. 1), in cochlear stria vascularis of inner ear: its specific subcellular localization and correlation with the formation of endocochlear potential. *J Neurosci* 1997;17:4711-21.
19. Ruttiger L, Sausbier M, Zimmermann U, Winter H, Braig C, Engel J, et al. Deletion of the Ca<sup>2+</sup>-activated potassium (BK) alpha-subunit but not the BKbeta1-subunit leads to progressive hearing loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:12922-7.
20. Boettger T, Hubner CA, Maier H, Rust MB, Beck FX, Jentsch TJ. Deafness and renal tubular acidosis in mice lacking the K-Cl co-transporter Kcc4. *Nature* 2002;416:874-8.
21. Boettger T, Rust MB, Maier H, Seidenbecher T, Schweizer M, Keating DJ, et al. Loss of K-Cl co-transporter KCC3 causes deafness, neurodegeneration and reduced seizure threshold. *EMBO J* 2003;22:5422-34.
22. Reichenbach A, Henke A, Eberhardt W, Reichelt W, Dettmer D. K<sup>+</sup> ion regulation in retina. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:S239-47.
23. Kofuji P, Biedermann B, Siddharthan V, Raap M, Iandiev I, Milenkovic I, et al. Kir potassium channel subunit expression in retinal glial cells: implications for spatial potassium buffering. *Glia* 2002;39:292-303.
24. Wangemann P, Liu J, Shen Z, Marcus DC. Similarity of ion transport properties between vestibular dark cells and stria marginal cells. *Proc Sendai Symp* 1995;5:145-50.
25. Marcus NY, Marcus DC. Potassium secretion by nonsensory region of gerbil utricle in vitro. *Am J Physiol* 1987;253:F613-21.
26. Wangemann P, Liu J, Marcus DC. Ion transport mechanisms responsible for K<sup>+</sup> secretion and the transepithelial voltage across marginal cells of stria vascularis in vitro. *Hear Res* 1995;84:19-29.
27. Shibata T, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. Gastric type H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in the cochlear lateral wall is critically involved in formation of the endocochlear potential. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291:C1038-48.
28. Marcus DC, Shen Z. Slowly activating, voltage-dependent K<sup>+</sup> conductance is apical pathway for K<sup>+</sup> secretion in vestibular dark cells. *Am J Physiol* 1994;267:C857-64.
29. Wangemann P, Marcus DC. The membrane potential of vestibular dark cells is controlled by a large Cl<sup>-</sup> conductance. *Hear Res* 1992;62:149-56.
30. Marcus DC, Takeuchi S, Wangemann P. Two types of chloride channel in the basolateral membrane of vestibular dark cell epithelium. *Hear Res* 1993;69:124-32.
31. Ando M, Takeuchi S. mRNA encoding ClC-K1, a kidney Cl<sup>-</sup> channel is expressed in marginal cells of the stria vascularis of rat cochlea: its possible contribution to Cl<sup>-</sup> currents. *Neurosci Lett* 2000;284:171-4.

32. Estevez R, Boettger T, Stein V, Birkenhager R, Otto E, Hildebrandt F, Jentsch TJ. Barttin is a Cl<sup>-</sup> channel beta-subunit crucial for renal Cl<sup>-</sup>-reabsorption and inner ear K<sup>+</sup> secretion. *Nature* 2001;414:558-61.
33. Sage CL, Marcus DC. Immunolocalization of ClC-K chloride channel in strial marginal cells and vestibular dark cells. *Hear Res* 2001;160:1-9.
34. Wangemann P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos P, Popper AN and Fay R (eds.). *Springer Handbook of Auditory Research: The Cochlea*. New York: Springer; 1996. p. 130-85.
35. Wangemann P, Liu J, Shen Z, Shipley A, Marcus DC. Hypo-osmotic challenge stimulates transepithelial K<sup>+</sup> secretion and activates apical I<sub>sk</sub> channel in vestibular dark cells. *J Membr Biol* 1995;147:263-73.
36. Sunose H, Liu J, Marcus DC. cAMP increases K<sup>+</sup> secretion via activation of apical I<sub>sk</sub>/K<sub>V</sub>LQT1 channels in strial marginal cells. *Hear Res* 1997;114:107-16.
37. Sunose H, Liu J, Shen Z, Marcus DC. cAMP increases apical I<sub>sk</sub> channel current and K<sup>+</sup> secretion in vestibular dark cells. *J Membr Biol* 1997;156:25-35.
38. Wangemann P, Liu J, Shimozono M, Schimanski S, Scofield MA. K<sup>+</sup> secretion in strial marginal cells is stimulated via β<sub>1</sub>-adrenergic receptors but not via β<sub>2</sub>-adrenergic or vasopressin receptors. *J Membr Biol* 2000;175:191-202.
39. Wangemann P, Liu J, Shimozono M, Scofield MA. β<sub>1</sub>-adrenergic receptors but not β<sub>2</sub>-adrenergic or vasopressin receptors regulate K<sup>+</sup> secretion in vestibular dark cells of the inner ear. *J Membr Biol* 1999;170:67-77.
40. Marcus DC, Sunose H, Liu J, Shen Z, Scofield MA. P2U purinergic receptor inhibits apical I<sub>sk</sub>/K<sub>V</sub>LQT1 channel via protein kinase C in vestibular dark cells. *Am J Physiol* 1997;273:C2022-9.
41. Wangemann P, Liu J, Scherer EQ, Herzog M, Shimozono M, Scofield MA. Muscarinic receptors control K<sup>+</sup> secretion in inner ear strial marginal cells. *J Membr Biol* 2001;182:172-81.
42. Marcus DC, Liu J, Lee JH, Scherer EQ, Scofield MA, Wangemann P. Apical membrane P<sub>2Y4</sub> purinergic receptor controls K<sup>+</sup> secretion by strial marginal cell epithelium. *Cell Commun Signal* 2005;3(13):1-8.
43. Fauser C, Schimanski S, Wangemann P. Localization of beta1-adrenergic receptors in the cochlea and the vestibular labyrinth. *J Membr Biol* 2004;201:25-32.
44. Salt AN, Ohyama K. Accumulation of potassium in scala vestibuli perilymph of the mammalian cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:64-70.
45. Marcus DC, Chiba T. K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> absorption by outer sulcus epithelial cells. *Hear Res* 1999;134:48-56.
46. Lee JH, Marcus DC. Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. *Neuroscience* 2003;119:3-8.
47. Chiba T, Marcus DC. Nonselective cation and BK channels in apical membrane of outer sulcus epithelial cells. *J Membr Biol* 2000;174:167-79.
48. Lee JH, Chiba T, Marcus DC. P2X2 receptor mediates stimulation of parasensory cation absorption by cochlear outer sulcus cells and vestibular transitional cells. *J Neurosci* 2001;21:9168-74.
49. Chiba T, Marcus DC. Basolateral K<sup>+</sup> conductance establishes driving force for cation absorption by outer sulcus epithelial cells. *J Membr Biol* 2001;184:101-12.
50. Wangemann P, Marcus DC. Membrane potential measurements of transitional cells from the crista ampullaris of the gerbil. Effects of barium, quinidine, quinine, tetraethylammonium, cesium, ammonium, thallium and ouabain. *Pflügers Arch* 1989;414:656-62.
51. Wangemann P, Shiga N. Ba<sup>2+</sup> and amiloride uncover or induce a pH-sensitive and a Na<sup>+</sup> or non-selective cation conductance in transitional cells of the inner ear. *Pflügers Arch* 1994;426:258-66.
52. Pondugula SR, Sanneman JD, Wangemann P, Milhaud PG, Marcus DC. Glucocorticoids stimulate cation absorption by semicircular canal duct epithelium via epithelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1127-35.
53. Pondugula SR, Raveendran NN, Ergonul Z, Deng Y, Chen J, Sanneman JD, et al. Glucocorticoid regulation of genes in the amiloride-sensitive sodium transport pathway by semicircular canal duct epithelium of neonatal rat. *Physiol Genomics* 2006;24:114-23.
54. von Békésy G. DC potentials and energy balance of the cochlear partition. *J Acoust Soc Am* 1950;22:576-82.
55. Tasaki I, Spyropoulos CS. Stria vascularis as source of endocochlear potential. *J Neurophysiol* 1959;22:149-55.
56. Salt AN, Melichar I, Thalmann R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope* 1987;97:984-91.
57. Florian P, Amasheh S, Lessidrensky M, Todt I, Bloedow A, Ernst A, et al. Claudins in the tight junctions of stria vascularis marginal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;304:5-10.
58. Kitajiri SI, Furuse M, Morita K, Saishin-Kiuchi Y, Kido H, Ito J, et al. Expression patterns of claudins, tight junction adhesion molecules, in the inner ear. *Hear Res* 2004;187:25-34.
59. Kikuchi T, Adams JC, Paul DL, Kimura RS. Gap junction systems in the rat vestibular labyrinth: Immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;114:520-8.
60. Takeuchi S, Ando M. Dye-coupling of melanocytes with endothelial cells and pericytes in the cochlea of gerbils. *Cell Tissue Res* 1998;293:271-5.
61. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol (Berl)* 1995;191:101-18.
62. Lautermann J, ten Cate WJ, Altenhoff P, Grummer R, Traub O, Frank H, Jahnke K, Winterhager E. Expression of the gap-junction connexins 26 and 30 in the rat cochlea. *Cell Tissue Res* 1998;294:415-20.
63. Xia A, Katori Y, Oshima T, Watanabe K, Kikuchi T, Ikeda K. Expression of connexin 30 in the developing mouse cochlea. *Brain Res* 2001;898:364-7.

64. Ahmad S, Chen S, Sun J, Lin X. Connexins 26 and 30 are co-assembled to form gap junctions in the cochlea of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307:362-8.
65. Forge A, Becker D, Casalotti S, Edwards J, Marziano N, Nevill G. Gap junctions in the inner ear: comparison of distribution patterns in different vertebrates and assesment of connexin composition in mammals. *J Comp Neurol* 2003;467:207-31.
66. Takeuchi S, Ando M, Kakigi A. Mechanism generating endocochlear potential: role played by intermediate cells in stria vascularis. *Biophys J* 2000;79:2572-82.
67. Marcus DC, Wu T, Wangemann P, Kofuji P. KCNJ10 (Kir4.1) potassium channel knockout abolishes endocochlear potential. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;282:C403-7.
68. Quraishi IH, Raphael RM. Computational model of vectorial potassium transport by cochlear marginal cells and vestibular dark cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;292:C591-602.
69. Kusakari J, Ise I, Comegys TH, Thalmann I, Thalmann R. Effect of ethacrynic acid, furosemide, and ouabain upon the endolymphatic potential and upon high energy phosphates of the stria vascularis. *Laryngoscope* 1978;88:12-37.
70. Kusakari J, Kambayashi J, Ise I, Kawamoto K. Reduction of the endocochlear potential by the new «loop» diuretic, bumetanide. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1978;86:336-41.
71. Kuijpers W, Bonting SL. The cochlear potentials. I. The effect of ouabain on the cochlear potentials of the guinea pig. *Pflügers Arch* 1970;320:348-58.
72. Konishi T, Mendelsohn M. Effect of ouabain on cochlear potentials and endolymph composition in guinea pigs. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1970;69:192-9.
73. Marcus DC, Rokugo M, Thalmann R. Effects of barium and ion substitutions in artificial blood on endocochlear potential. *Hear Res* 1985;17:79-86.
74. Takeuchi S, Kakigi A, Takeda T, Saito H, Irimajiri A. Intravascularly applied K<sup>+</sup>-channel blockers suppress differently the positive endocochlear potential maintained by vascular perfusion. *Hear Res* 1996;101:181-5.
75. Takeuchi S, Ando M. Inwardly rectifying K<sup>+</sup> currents in intermediate cells in the cochlea of gerbils: a possible contribution to the endocochlear potential. *Neurosci Lett* 1998;247:175-8.
76. Lourdel S, Paulais M, Cluzeaud F, Bens M, Tanemoto M, Kurachi Y, et al. An inward rectifier K(+) channel at the basolateral membrane of the mouse distal convoluted tubule: similarities with Kir4-Kir5.1 heteromeric channels. *J Physiol* 2002;538:391-404.
77. Nie L, Feng W, Díaz R, Gratton MA, Doyle KJ, Yamoah EN. Functional consequences of polyamine synthesis inhibition by L-alpha-difluoromethylornithine (DFMO): cellular mechanisms for DFMO-mediated ototoxicity. *J Biol Chem* 2005;280:15097-102.
78. Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC Medicine* 2004;2:30.
79. Wangemann P, Nakaya K, Wu T, Maganti R, Itza EM, Sanneman J, et al. Loss of cochlear HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca<sup>2+</sup> reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:1345-53.
80. Singh R, Wangemann P. Free radical stress mediated loss of Kcnj10 protein expression in stria vascularis contributes to deafness in Pendred syndrome mouse model. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F139-48.
81. Cohen-Salmon M, Regnault B, Cayet N, Caille D, Demuth K, Hardelin JP, et al. Connexin30 deficiency causes intrastrial fluid-blood barrier disruption within the cochlear stria vascularis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:6229-34.
82. Gow A, Davies C, Southwood CM, Frolenkov G, Chrustowski M, Ng L, et al. Deafness in Claudin 11-null mice reveals the critical contribution of basal cell tight junctions to stria vascularis function. *J Neurosci* 2004;24:7051-62.
83. Kitajiri S, Miyamoto T, Mineharu A, Sonoda N, Furuse K, Hata M, et al. Compartmentalization established by claudin-11-based tight junctions in stria vascularis is required for hearing through generation of endocochlear potential. *J Cell Sci* 2004;117:5087-96.
84. Ménière P. Mémoire sur des lésions de l'orielle interne donnant lieu à des symptômes de cogestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* 1861;16:597-601.
85. Yamakawa K. Über pathologische Veränderungen bei einem Ménière-Kranken. *J Otolaryngol Soc Jpn* 1938;44:181-2.
86. Kiang NY. An auditory physiologist's view of Ménière's syndrome. In: Nadol JB, Jr. (ed.) *Second International Symposium on Ménière's disease*. Amsterdam: Kugler and Ghedini; 1989. p. 13-24.
87. Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. Ménière's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:873-83.
88. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB, Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005;26:74-81.
89. Birgerson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Ménière's disease: a genetic investigation. *Am J Otol* 1987;8:323-6.
90. Arweiler DJ, Jahnke K, Grosse-Wilde H. Ménière's disease as an autosome dominant hereditary disease. *Laryngorhinootologie* 1995;74:512-5.
91. Listi F, Candore G, Balistreri CR, Grimaldi MP, Orlando V, Vasto S, et al. Association Between the HLA-A2 Allele and Alzheimer Disease. *Rejuvenation Res* 2006;9:99-101.
92. Gamzatova Z, Villabona L, Dahlgren L, Dalianis T, Nilsson B, Bergfeldt K, et al. Human leucocyte antigen (HLA) A2 as a

- negative clinical prognostic factor in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103(1):145-50.
93. Manolis EN, Yandavi N, Nadol JB, Jr, Eavey RD, McKenna M, Rosenbaum S, et al. A gene for non-syndromic autosomal dominant progressive postlingual sensorineural hearing loss maps to chromosome 14q12-13. *Hum Mol Genet* 1996;5:1047-50.
  94. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20:299-303.
  95. De Kok YJ, Bom SJ, Brunt TM, Kemperman MH, van Beusekom E, van der Velde-Visser SD, et al. A Pro51Ser mutation in the COCH gene is associated with late onset autosomal dominant progressive sensorineural hearing loss with vestibular defects. *Hum Mol Genet* 1999;8:361-6.
  96. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, Wuyts FL, Huygen PL, D'Haese P, et al. High prevalence of symptoms of Ménière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet* 1999;8:1425-9.
  97. Verstreken M, Declau F, Wuyts FL, D'Haese P, Van Camp G, Fransen E, et al. Hereditary otovestibular dysfunction and Ménière's disease in a large Belgian family is caused by a missense mutation in the COCH gene. *Otol Neurotol* 2001;22:874-81.
  98. Usami S, Takahashi K, Yuge I, Ohtsuka A, Namba A, Abe S, et al. Mutations in the COCH gene are a frequent cause of autosomal dominant progressive cochleo-vestibular dysfunction, but not of Ménière's disease. *Eur J Hum Genet* 2003;11:744-8.
  99. Sánchez E, López Escámez JA, López-Nevot MA, López-Nevot A, Cortés R, Martín J. Absence of COCH mutations in patients with Ménière disease. *Eur J Hum Genet* 2004;12:75-8.
  100. Robertson NG, Resendes BL, Lin JS, Lee C, Aster JC, Adams JC, Morton CC. Inner ear localization of mRNA and protein products of COCH, mutated in the sensorineural deafness and vestibular disorder, DFNA9. *Hum Mol Genet* 2001;10:2493-500.
  101. Kommareddi PK, Nair TS, Raphael Y, Telian SA, Kim AH, Arts HA, et al. Cochlin isoforms and their interaction with CTL2 (SLC44A2) in the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol* 2007;8:435-46.
  102. Bhattacharya SK, Rockwood EJ, Smith SD, Bonilha VL, Crabb JS, Kuchtey RW, et al. Proteomics reveal Cochlin deposits associated with glaucomatous trabecular meshwork. *J Biol Chem* 2005;280:6080-4.
  103. Makishima T, Rodríguez CI, Robertson NG, Morton CC, Stewart CL, Griffith AJ. Targeted disruption of mouse Coch provides functional evidence that DFNA9 hearing loss is not a COCH haploinsufficiency disorder. *Hum Genet* 2005;118:29-34.
  104. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol* 2001;121:28-34.
  105. Passali D, Damiani V, Mora R, Passali FM, Passali GC, Bellussi L. PO antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004;124:1145-8.
  106. Riente L, Bongiorni F, Nacci A, Migliorini P, Segnini G, Delle SA, et al. Antibodies to inner ear antigens in Ménière's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;135:159-63.
  107. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:879-83.
  108. Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Ménière's-associated sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005;26:890-5.
  109. Garduno-Anaya MA, Couthino DT, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castaneda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285-94.
  110. Yoo TJ, Tomoda K, Hernández AD. Type II collagen-induced autoimmune inner ear lesions in guinea pigs. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1984;113:3-5.
  111. Soliman AM. Experimental autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1989;99:188-93.
  112. Guild SR. The circulation of the endolymph. *Am J Anat* 1927;39:57-81.
  113. 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;76:664-87.
  114. Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, Bohne BA. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1986;23:141-51.
  115. Ohyama K, Salt AN, Thalmann R. Volume flow rate of perilymph in the guinea-pig cochlea. *Hear Res* 1988;35:119-29.
  116. Salt AN, Thalmann R. Rate of longitudinal flow of cochlear endolymph. In: Nadol Jr JB (ed.) *Second International Symposium on Ménière's Disease*. Amsterdam: Kugler & Ghedini; 1988. p. 69-73.
  117. Salt AN, Rask-Andersen H. Responses of the endolymphatic sac to perilymphatic injections and withdrawals: evidence for the presence of a one-way valve. *Hear Res* 2004;191:90-100.
  118. Salt AN, Demott JE. Ionic and potential changes of the endolymphatic sac induced by endolymph volume changes. *Hear Res* 2000;149:46-54.
  119. Salt AN. Acute Endolymphatic Hydrops Generated by Exposure of the Ear to Nontraumatic Low-Frequency Tones. *JARO* 2004;5:203-14.
  120. Odkvist LM, Arlinger S, Billermark E, Densert B, Lindholm S, Wallqvist J. Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Ménière's disease—a clinical multicentre placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:99-101.

121. Gates GA, Verrall A, Green JD, Jr., Tucci DL, Telian SA. Meniett clinical trial: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1311-6.
122. Horner KC, Cazals Y. Stress in hearing and balance in Ménière's disease. *Noise Health* 2003;5:29-34.
123. Milhaud PG, Pondugula SR, Lee JH, Herzog M, Lehouelleur J, Wangemann P, et al. Chloride secretion by semicircular canal duct epithelium is stimulated via beta 2-adrenergic receptors. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283:C1752-60.
124. Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, et al. The effects of V2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res* 2003;182:9-18.
125. Aoki M, Asai M, Nishihori T, Mizuta K, Ito Y, Ando K. The relevance of an elevation in the plasma vasopressin levels to the pathogenesis of Ménière's attack. *J Neuroendocrinol* 2007;19:901-6.
126. Sawada S, Takeda T, Kitano H, Takeuchi S, Kakigi A, Azuma H. Aquaporin-2 regulation by vasopressin in the rat inner ear. *Neuroreport* 2002;13:1127-9.
127. Mhatre AN, Jero J, Chiappini I, Bolasco G, Barbara M, Lalwani AK. Aquaporin-2 expression in the mammalian cochlea and investigation of its role in Ménière's disease. *Hear Res* 2002;170:59-69.
128. Horner KC, Giraudet F, Lucciano M, Cazals Y. Sympathectomy improves the ear's resistance to acoustic trauma—could stress render the ear more sensitive? *Eur J Neurosci* 2001;13:405-8.
129. Horner KC, Cazals Y, Guieu R, Lenoir M, Sauze N. Experimental estrogen-induced hyperprolactinemia results in bone-related hearing loss in the guinea pig. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E1224-32.
130. Horner KC, Cazals Y. Glycerol-induced changes in the cochlear responses of the guinea pig hydropic ear. *Arch Otorhinolaryngol* 1987;244:49-54.
131. Dunnebie EA, Segenhout JM, Wit HP, Albers FW. Two-phase endolymphatic hydrops: a new dynamic guinea pig model. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;117:13-9.
132. Lohuis PJ, Klis SF, Klop WM, van Emst MG, Smoorenburg GF. Signs of endolymphatic hydrops after perilymphatic perfusion of the guinea pig cochlea with cholera toxin; a pharmacological model of acute endolymphatic hydrops. *Hear Res* 1999;137:103-13.
133. Matsuoka H, Kwon SS, Yazawa Y, Barbieri M, Yoo TJ. Induction of endolymphatic hydrops by directly infused monoclonal antibody against type II collagen CB11 peptide. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:587-92.
134. Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Chen A, Thakkar SI, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:153-61.
135. Xia A, Katori Y, Oshima T, Watanabe K, Kikuchi T, Ikeda K. Expression of connexin 30 in the developing mouse cochlea. *Brain Res* 2001;898:364-7.
136. Hulander M, Kiernan AE, Blomqvist SR, Carlsson P, Samuelsson EJ, Johansson BR, et al. Lack of pendrin expression leads to deafness and expansion of the endolymphatic compartment in inner ears of Foxi1 null mutant mice. *Development* 2003;130:2013-25.
137. Wangemann P, Jabba SV, Singh R, Wu T, Oelke A, Gollapudi ASB, et al. Deafness in Pendred Syndrome is related to free radical stress in stria vascularis. *Proc Ménière's Meeting* 2005;5:36-41.
138. Wangemann P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos P, Popper AN and Fay R (eds.). *Springer Handbook of Auditory Research: The Cochlea*. New York: Springer; 1996. p. 130-85.
139. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol* 2006;576:11-21.
140. Mori N, Ninoyu O, Morgenstern C. Cation transport in the ampulla of the semicircular canal and in the endolymphatic sac. *Arch Otorhinolaryngol* 1987;244:61-5.
141. Ikeda K, Morizono T. Effects of carbon dioxide in the middle ear cavity upon the cochlear potentials and cochlear pH. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1989;108:88-93.
142. Ikeda K, Morizono T. The preparation of acetic acid for use in otic drops and its effect on endocochlear potential and pH in inner ear fluid. *Am J Otolaryngol* 1989;10:382-5.
143. Ikeda K, Morizono T. The ionic and electric environment in the endolymphatic sac of the chinchilla: relevance to the longitudinal flow. *Hear Res* 1991;54:118-22.
144. Tsujikawa S, Yamashita T, Amano H, Kumazawa T, Vosteen KH. Acidity in the endolymphatic sac fluid of guinea pigs. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1992;54:198-200.
145. Couloigner V, Teixeira M, Hulin P, Sterkers O, Bichara M, Escoubet B, et al. Effect of locally applied drugs on the pH of luminal fluid in the endolymphatic sac of guinea pig. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;279:R1695-700.





### 3. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA VESTIBULAR

Enrique Soto Eguibar, Rosario Vega y Saenz de Miera

En este capítulo nos referiremos a los mecanismos de acción de los fármacos con efectos específicos en el sistema vestibular, dejando fuera a aquellos que por su efecto sistémico pudieran afectar secundariamente al vestíbulo.

A nivel periférico, los fármacos con acción sobre el sistema vestibular tienen diversos blancos celulares que se relacionan con la homeostasis de líquidos y electrolitos en el oído interno, la regulación del flujo sanguíneo y la supervivencia celular, y los procesos de codificación sensorial. Los fármacos con efectos centrales actúan sobre receptores de neurotransmisores y canales iónicos. Secundariamente, algunos fármacos con efectos más generales –por ejemplo, antioxidantes, inhibidores de daño excitotóxico– tienen influencia en ambas regiones del sistema vestibular.

Es importante destacar que la porción central del sistema vestibular se encuentra aislada por la barrera hematoencefálica, en tanto que la periferia del vestíbulo lo está por la barrera hemato-laberíntica, lo que determina que algunos fármacos pueden tener efecto sobre un área sin afectar a la otra. Adicionalmente, se han diseñado estrategias que permiten administrar fármacos de forma local, con lo que sus efectos sistémicos se limitan claramente.

#### FÁRMACOS CON EFECTOS SOBRE LA HOMEOSTASIS DE LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS EN EL OÍDO INTERNO

La homeostasis de líquidos y electrolitos en el oído interno es crucial en la fisiopatología de la enfermedad de Ménière (EM). De hecho, en el tratamiento de la EM, el uso de diuréticos y el control de la ingesta de sal tienen un papel decisivo. Estudios prospectivos del año 2005 entre médi-

cos otorrinolaringólogos en Inglaterra revelan que, para el tratamiento de la EM, el 92% prescribe betahistina, el 63% diuréticos y el 71% restricción en el consumo de sal. El 52% recomienda descompresión quirúrgica y el 66% hace uso de la perfusión laberíntica de gentamicina<sup>1</sup>.

La homeostasis de líquidos y electrolitos en el oído interno es compleja e implica la participación de diversos sistemas de transporte mediados por ATPasas, cotransportadores y canales iónicos<sup>2,3</sup>. Se ha establecido que la circulación de K<sup>+</sup> de la perilinfa a la endolinfa a través de la pared lateral de la cóclea es esencial para el establecimiento de la alta concentración de K<sup>+</sup> endolinfático y del potencial endococlear (véase capítulo 2).

En el sistema vestibular, las células oscuras desempeñan un papel importante en el transporte de K<sup>+</sup> hacia la endolinfa. De hecho, animales que carecen de cóclea, como los anfibios, tienen una alta concentración de K<sup>+</sup> endolinfático, indicando que dicho transporte en estos animales se realiza a nivel del vestíbulo.

El movimiento de agua en los epitelios del oído interno se realiza asociada al movimiento de iones o a través de acuaporinas. Las acuaporinas son proteínas de membrana que constituyen vías selectivas para la permeación del agua a través de la membrana celular. En el hombre se han identificado 11 acuaporinas (AQP0-AQP11), cada una con diferente localización tisular, permeabilidad y regulación. La AQP2, la AQP3, la AQP4 y la AQP6 se expresan en el saco endolinfático y participan en la producción y reabsorción de la endolinfa<sup>4</sup>. La AQP1 se expresa en las células intermedias de la estría vascularis en roedores<sup>5</sup>. Es particularmente relevante

que la AQP2 tenga un sitio de unión a la vasopresina que inhibe la reabsorción de agua de la endolinfa<sup>4</sup>, ya que se ha demostrado que la administración parenteral de vasopresina (hormona antidiurética) durante una semana puede inducir hidrops endolinfático (HE)<sup>6</sup>. Estos resultados sugieren que la vasopresina pudiera tener un papel en el desarrollo del HE. De hecho, se ha demostrado que un antagonista de la vasopresina tipo V2 (OPC-31260, Otsuka Pharmaceutical Co.) inhibe el desarrollo del HE después de la ablación quirúrgica del saco endolinfático en la cobaya<sup>6</sup>. Todo esto ha llevado a la idea de que la EM es producida por una desregulación del sistema de vasopresina-acuaporinas en el oído interno<sup>6,7</sup>. La elevación de la vasopresina en plasma en la fase aguda de la EM podría servir como un biomarcador de dicha enfermedad. Los niveles plasmáticos de vasopresina en pacientes con EM fueron significativamente mayores que los registrados en pacientes con otros síndromes vertiginosos ( $4,1 \pm 1,4$  pg/ml *versus*  $2,1 \pm 0,4$  pg/ml); la osmolaridad plasmática también fue mayor en los pacientes con EM<sup>8</sup>.

La similitud en los mecanismos de transporte entre el epitelio del oído interno y los tejidos renales implica que un número importante de transportadores y canales iónicos se expresan en ambos tejidos, por lo que comparten una farmacología común<sup>3</sup>. En particular, los diuréticos tienen efectos farmacológicos significativos en el oído interno (tabla 1). Los diuréticos más utilizados en los trastornos vestibulares son la furosemida, la acetazolamida y la hidroclorotiazida<sup>9</sup>.

### Acetazolamida

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica derivado de la sulfanilamida, que tiene como efecto colateral el producir diuresis y acidosis metabólica. Debido a su selectividad por la anhidrasa carbónica, ha sido muy útil en fisiología para definir la función de esta enzima<sup>10</sup>. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica producirán pérdida de  $\text{NaHCO}_3$ , lo que causa una acidosis metabólica y una pérdida de  $\text{K}^+$ .

La acetazolamida se absorbe por vía oral y su vida media es de alrededor de 13 h, por lo que su administración dos veces al día es suficiente para alcanzar concentraciones estables a los dos días de iniciada la terapia y se elimina por vía renal<sup>11</sup>. La acetazolamida es uno de los fármacos de elección para el tratamiento de síndromes vertiginosos. El mecanismo de acción de la acetazolamida es debido a su acción diurética y a un efecto sobre la distribución de agua en el oído interno. Sin embargo, debe considerarse también la acidificación del medio extracelular y la subsecuente activación de canales iónicos sensores de pH que se expresan en las neuronas aferentes vestibulares<sup>12,13</sup>, o bien el efecto que los cambios de pH ejercen sobre las corrientes de  $\text{Ca}^{2+}$  y de  $\text{K}^+$  en las células ciliadas<sup>14</sup>. Adicionalmente, los receptores a glutamato del tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) tienen un sitio de unión a protones que los modula negativamente y que se ha demostrado que la acidificación del medio extracelular dis-

Principales diuréticos de interés clínico agrupados por su mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Sitio de acción primario	Fármaco más común	También conocidos como
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Túbulos proximales	Acetazolamida y metazolamida	Diuréticos mercuriales
Diuréticos osmóticos	Asa de Henle	Manitol	Diuréticos osmóticos
Inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$	Rama ascendente gruesa del asa de Henle	Furosemida	Diuréticos de asa o diuréticos de límite alto
Inhibidores del cotransportador $\text{Na}^+-\text{Cl}^-$	Túbulo contorneado distal	Hidroclorotiazida	Diuréticos tiazídicos o benzotiadiazidas
Inhibidores de los canales de $\text{Na}^+$ epiteliales	Parte de los túbulos distales y colectores	Amilorida	Diuréticos ahorradores de $\text{K}^+$
Antagonistas de los receptores a mineralocorticoides	Porción final de los túbulos distales y los conductos colectores	Espironolactona	Antagonista de la aldosterona, diuréticos ahorradores de $\text{K}^+$

Tabla 1

minuye la descarga aferente y la respuesta de los receptores NMDA a sus agonistas<sup>15</sup>. La acetazolamida produce efectos secundarios, tales como parestesias, debilidad y confusión.

### Tiazidas

El desarrollo de la acetazolamida llevó a la idea de que sería preferible tener un diurético que produjera diuresis debida a NaCl y no a NaHCO<sub>3</sub>. Modificaciones adicionales del núcleo de las sulfas dieron lugar al descubrimiento de la clorotiazida y la hidroclorotiazida, inhibidores del cotransportador Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>. Otras modificaciones originaron la clortalidona y la indapamida, que comparten la misma farmacología, pero son químicamente muy diferentes.

Estudios controlados demuestran el efecto benéfico de la hidroclorotiazida en el tratamiento de la EM. Se ha encontrado que el control del vértigo se alcanza en alrededor del 58% de los pacientes, y que la audición se estabiliza en un 69% de ellos, aunque el desarrollo general de la enfermedad pudiera no modificarse significativamente<sup>9</sup>. Estudios retrospectivos indican que la clortalidona y la acetazolamida producen un efecto semejante, estadísticamente significativo, sobre los síntomas agudos<sup>16</sup>. El tratamiento con clorotiazida y restricción de sal produce una mejoría sustancial en 79% de los pacientes, indicando que, además, el uso de clorotiazida y la restricción de la ingesta de sal reducen significativamente la progresión de la pérdida auditiva en un seguimiento a largo plazo<sup>17</sup>.

El efecto benéfico de la hidroclorotiazida en el tratamiento de la EM puede ser debido a una deshidratación general y a acciones específicas en la homeostasis de los líquidos y electrolitos en el oído interno.

### Diuréticos que retienen potasio

La espironolactona tiene un efecto competitivo sobre receptores mineralocorticoides<sup>18</sup>, que se expresan ampliamente en el oído interno<sup>19</sup>. Los mineralocorticoides desempeñan un papel particularmente importante en la homeostasis endolinfática, aunque en animales de experimentación

adrenalectomizados no se observan alteraciones significativas en el oído interno, motivo por el que se ha estudiado la posibilidad de que se produzcan esteroides localmente. Ello ha llevado a demostrar que, en la pared lateral del órgano de Corti y en el modiollo, se expresan enzimas relacionadas con la síntesis de mineralocorticoides y glucocorticoides. Por otra parte, se han encontrado receptores a glucocorticoides principalmente en el ligamento espiral y secundariamente en la estría vascularis; en tanto que receptores a mineralocorticoides se expresan en las células marginales de la estría vascularis, en fibrocitos del ligamento espiral, en las células ciliadas y en las neuronas del ganglio espiral<sup>19</sup>.

En el vestíbulo, diversos tipos celulares expresan receptores a gluco y mineralocorticoides; por ejemplo, los conductos semicirculares reabsorben sodio vía canales epiteliales de Na<sup>+</sup> (ENaC), lo transportan a la perilinfa a través de la ATPasa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> basolateral y reciclan K<sup>+</sup> en la membrana basolateral vía canales de K<sup>+</sup>. La reabsorción de Na<sup>+</sup> en el epitelio de los canales semicirculares parece estar regulada por glucocorticoides y no por mineralocorticoides<sup>20</sup>.

De hecho, los efectos de los glucocorticoides en enfermedades del oído interno podrían ser debidos a su interacción con los receptores a mineralocorticoides o a su participación directa en la homeostasis de la endolinfa, ejerciendo entonces, más que un efecto antiinflamatorio o inmunosupresor, efectos sobre la composición de los líquidos del oído interno<sup>21</sup>. Por ejemplo, se ha encontrado que la espironolactona bloquea el efecto benéfico tanto de la prednisolona como de la aldosterona en ratones con alteraciones autoinmunes del oído interno<sup>22</sup>. Por estas razones, se ha sugerido que el tratamiento con fármacos selectivos a mineralocorticoides podría ofrecer beneficios clínicos con menos efectos colaterales que el tratamiento con prednisona en pacientes con alteraciones autoinmunes del oído interno<sup>21</sup>.

En los pacientes con EM no se ha encontrado un aumento en los niveles plasmáticos de aldosterona en el periodo entre crisis, motivo por el que la espironolactona no se utiliza comúnmente como tratamiento<sup>23</sup>.

Otro miembro de la familia de los diuréticos ahorradores de  $K^+$  que se ha usado en el tratamiento de síndromes vertiginosos es el triamtereno, el cual produce un bloqueo directo de los ENaC en el lumen del túbulo colector renal. En el vestíbulo, dichos canales se encuentran en la pared del epitelio de los conductos semicirculares, donde contribuyen a la reabsorción de  $Na^{+24}$ . Sin embargo, no hay estudios recientes sobre su uso y más bien debe considerarse como un fármaco alternativo.

La amilorida también es un diurético ahorrador de potasio que actúa igualmente inhibiendo los ENaC. Hay pocos estudios sobre el uso de la amilorida en el tratamiento de las alteraciones vestibulares; se ha demostrado que bloquea los canales mecanotransductores en células ciliadas<sup>25</sup>, lo que contribuiría a obtener un efecto supresor de la actividad aferente vestibular.

Por otro lado, se ha encontrado que canales iónicos sensibles al pH extracelular (ASIC, *Acid Sensing Ionic Channels*), que son miembros de la misma familia de canales iónicos que los ENaC y que comparten la sensibilidad farmacológica a la amilorida, podrían participar en la activación de las neuronas aferentes vestibulares, por lo que este fármaco podría tener un efecto directo sobre la actividad aferente vestibular<sup>12,26,27</sup>. De hecho, el acoplamiento entre ASIC y receptores a glutamato constituye un nuevo modelo fisiopatogénico para el daño producido por hipoxia, por lo que la amilorida puede ser un fármaco útil en el tratamiento de diversas alteraciones vestibulares y contribuye a reducir la actividad aferente y su potencial daño excitotóxico<sup>13</sup>.

### Diuréticos de ASA

La furosemida y el ácido etacrínico actúan en la rama ascendente del asa de Henle. El ácido etacrínico es un derivado de los diuréticos mercuriales, en tanto que la furosemida es un derivado del ácido sulfamoiilantranílico. Posteriormente se han producido otros derivados de estas sustancias, como la bumetanida, la azosamida y la piretanida<sup>11</sup>.

La furosemida y sus análogos, bumetanida y piretanida, son bloqueadores del cotransportador  $Na^+-K^+-2Cl^-$ , y su efecto

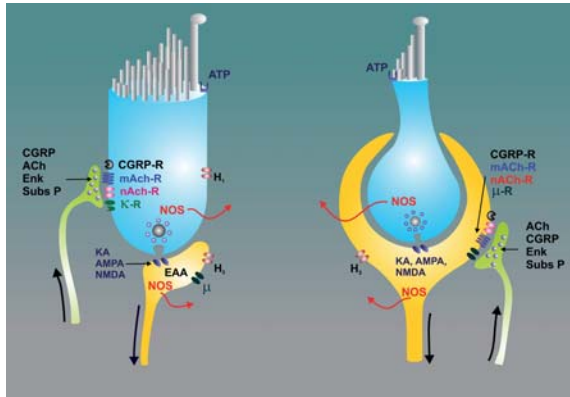
a nivel vestibular lleva a una disminución en la concentración de  $K^+$  en la endolinfa y a una caída subsecuente del potencial endococlear<sup>2,28</sup>. La inhibición de mecanismos de transporte en la membrana celular no tiene efectos únicamente sobre la homeostasis de líquidos y electrolitos, sino que afecta a una multiplicidad de procesos; por ejemplo, se ha demostrado que la furosemida tiene efecto antiinflamatorio, antineoplásico y, como consecuencia del bloqueo del cotransportador  $Na^+-K^+-2Cl^-$ , ejerce también una acción protectora contra la obstrucción bronquial<sup>29</sup>. En relación con su farmacocinética, la furosemida no es bien absorbida a nivel intestinal (40%); en contraste, la bumetanida (dosis usual, 1-2 mg) parece tener una mejor absorción intestinal (80%), que no es alterada por los alimentos.

Estudios recientes indican que la furosemida tiene un efecto positivo en el 65% de los pacientes<sup>30</sup> con EM, aunque tanto ésta como sus derivados deben usarse con precaución debido a su potencial efecto ototóxico. La furosemida (20 mg administrados por vía intravenosa) también se ha utilizado como parte de las pruebas que contribuyen al diagnóstico y al pronóstico de la EM<sup>31</sup>.

Finalmente, una revisión sistemática reciente refiere que ninguno de los estudios sobre el uso de diuréticos en la EM ha demostrado su utilidad en la prevención de la pérdida auditiva, el tinnitus o la sensación de plenitud auricular<sup>32</sup>.

### Fármacos que actúan sobre receptores de neurotransmisores y neuromoduladores

En el oído interno, la sinapsis aferente tiene como neurotransmisor principal al glutamato, y la sinapsis eferente a la acetilcolina (figura 1). El glutamato liberado de las células ciliadas interacciona con varios subtipos de receptores a los aminoácidos excitadores (AAE), entre los que se han demostrado claramente los receptores activados selectivamente por el NMDA, por  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasolpropiónico (AMPA) y por ácido kaínico (KA), así como los receptores de tipo metabotrópico activados selectivamente por el ácido 1-aminociclopentano-trans-1,3-dicarboxílico (t-ACPD)<sup>33-36</sup>. Los receptores de tipo NMDA participan en la descarga basal y en las respuestas tónicas



Estructura de las células ciliadas tipo I (más recientes evolutivamente) y tipo II. La sinapsis aferente sumamente amplia y en forma de cáliz que cubre toda la parte basolateral es distintiva de las células ciliadas tipo I. Las vías eferentes hacen sinapsis directamente sobre las células ciliadas tipo II y sobre las neuronas en forma de cáliz; estas diferencias en la sinaptología tienen un importante significado funcional. El glutamato liberado por las células ciliadas interactúa con varios subtipos de receptores NMDA, AMPA/KA y metabotrópicos. Las neuronas eferentes son esencialmente colinérgicas e interactúan con receptores muscarínicos y nicotínicos, pero también liberan CGRP, sustancia P y encefalinas, que actúan sobre receptores específicos (en el caso de las encefalinas de tipo mu, en las células ciliadas tipo II; y en las de tipo kappa, en las neuronas aferentes en forma de cáliz). Tanto las células ciliadas como las neuronas aferentes producen NO. Adicionalmente, se ha demostrado la expresión de receptores  $H_1$  en las células ciliadas y de  $H_3$  en las neuronas aferentes. Las células ciliadas expresan receptores purinérgicos ubicados en su porción apical, pero no se ha definido una función precisa para estos receptores.

Figura 1

de mayor duración, en tanto que los receptores de tipo AMPA/kainato parecen mediar la descarga basal y, principalmente, la respuesta a la estimulación mecánica; es decir, participan en respuestas rápidas y de corta duración<sup>33,37,38</sup>.

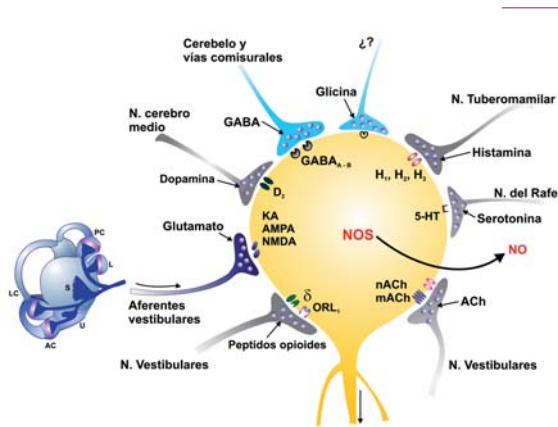
Adicionalmente, tanto las neuronas eferentes y aferentes como las células ciliadas y otros tejidos del oído interno pueden liberar diversas sustancias neuroactivas, incluyendo el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la sustancia P, los péptidos opioides, los endocannabinoides, el GABA, el ATP, la adenosina y la histamina<sup>34,36</sup>. Además de las vías que participan en el procesa-

miento de información, el vestíbulo recibe inervación simpática y parasimpática, hecho que probablemente explica la presencia de catecolaminas en el oído interno<sup>39</sup>.

A nivel central, las neuronas aferentes hacen sinapsis con las neuronas de los núcleos vestibulares, donde liberan glutamato y probablemente aspartato como neurotransmisores. A su vez, las neuronas de los núcleos vestibulares envían proyecciones esencialmente glutamatérgicas, colinérgicas y GABAérgicas a diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el cerebelo, los núcleos oculomotores, los núcleos vestibulares contralaterales, los núcleos autonómicos, la médula espinal, el tálamo y la corteza<sup>40,41</sup>. Los núcleos vestibulares reciben proyecciones del sistema visual provenientes del sistema óptico accesorio (principalmente dirigidas a diferenciar el movimiento propio de los movimientos de objetos del medio), de la corteza visual, señales propioceptivas especialmente de regiones cervicales, vías procedentes del cerebelo y diversas fibras que provienen de núcleos diencefálicos; todas ellas ejercen efectos sinápticos sobre la actividad de las neuronas de los núcleos vestibulares<sup>42</sup>.

Las neuronas de los núcleos vestibulares expresan receptores a AAE de tipo NMDA, AMPA-kainato y metabotrópicos (figura 2)<sup>43-45</sup>, los cuales median su principal entrada excitadora proveniente de las neuronas aferentes primarias<sup>46,47</sup>. Los receptores a los AAE alteran su expresión de forma dinámica, y el receptor NMDA podría mediar una forma de depresión de larga duración (LTD) que forma parte de los mecanismos de supresión de la actividad de los núcleos que siguen a la ablación laberíntica<sup>41,48</sup>.

Además, las neuronas de los núcleos vestibulares expresan una enorme variedad de receptores a neurotransmisores, entre los que destacan los receptores  $GABA_A$  y  $GABA_B$ , especialmente relacionados con vías inhibitorias comisurales (la inhibición comisural parece mediada exclusivamente vía receptores  $GABA_A$  selectivamente antagonizados por bicuculina y sensibles a benzodiazepinas)<sup>49,50</sup>. Las neuronas que expresan receptores GABA muestran una extensa colocalización de receptores glicina. Las neuronas de los núcleos vestibulares también reciben fibras histaminérgicas que ejercen un



Aferencias de los núcleos vestibulares. Las neuronas de los núcleos son heterogéneas y no todas reciben las mismas influencias sinápticas. Las neuronas de los núcleos vestibulares reciben un número importante de influencias sinápticas, incluyendo las provenientes de las vías aferentes, que son mediadas por glutamato y que actúan sobre receptores NMDA, AMPA/KA y metabotrópicos; también hay algunas vías glutamatérgicas procedentes de neuronas de la médula espinal. Las células de los núcleos reciben también vías GABAérgicas procedentes del cerebelo y de los núcleos vestibulares contralaterales que activan receptores tipo GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub>; fibras histaminérgicas provenientes del núcleo tuberomamilar que actúan sobre receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub>; fibras serotoninérgicas provenientes de los núcleos del rafe que actúan sobre receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>; fibras glicinérgicas que parecen corresponder a conexiones intrínsecas en los núcleos y que actúan sobre receptores a glicina de tipo inhibitorio; fibras noradrenérgicas provenientes del locus ceruleus que actúan esencialmente sobre receptores alfa<sub>2</sub>, pero también sobre alfa<sub>1</sub> y receptores betaadrenérgicos; fibras encefalinérgicas probablemente internucleares que liberan orfanina F/Q nociceptina y actúan sobre receptores ORL<sub>1</sub> (*opioid-like orphan receptor*), y receptores opioides de tipo delta. Se han descrito también receptores endocannabinérgicos tipo CB1. A su vez, las neuronas de los núcleos vestibulares envían proyecciones esencialmente glutamatérgicas, colinérgicas, GABAérgicas y glicinérgicas a diferentes regiones del SNC, y se ha demostrado, además, que producen óxido nítrico (NO).

Figura 2

efecto modulador que involucra receptores H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub><sup>51</sup>, y fibras serotoninérgicas provenientes de los núcleos del rafe que activan receptores a serotonina de los tipos 5HT<sub>1</sub> y 5HT<sub>2</sub><sup>52</sup>. Se ha propuesto que la inervación serotoninérgica y dopaminérgica podría explicar en gran parte la asociación que se ha

observado entre alteraciones vestibulares y desórdenes de ansiedad y migraña<sup>53,54</sup>. Los núcleos vestibulares también reciben fibras noradrenérgicas provenientes del locus ceruleus<sup>55</sup>, y se han identificado entradas colinérgicas muscarínicas y nicotínicas en todos los núcleos vestibulares<sup>56</sup>. Igualmente, se ha demostrado la expresión de receptores a péptidos opioides de tipo delta y receptores a orfanina F/Q nociceptina que median una entrada inhibitoria<sup>57,58</sup>; además, recientemente se ha propuesto que los cannabinoides parecen ejercer un papel importante en la actividad de las neuronas vestibulares, a través de la activación de receptores a cannabinoides del tipo CB1<sup>59</sup>. También se han descrito receptores a neurotrofinas trk A, B y C (para una revisión, véase la referencia bibliográfica n.º 60). Finalmente, se ha descrito que la activación de receptores de glucocorticoides parece desempeñar un papel importante en los procesos de compensación vestibular que contribuiría a explicar el efecto de la dexametasona en la plasticidad vestibular<sup>61</sup>.

### Aminoácidos excitadores (glutamato)

Diversos modelos fisiopatogénicos han demostrado el papel de los receptores de glutamato en la excitotoxicidad. En síntesis, estos modelos proponen que la falta de aporte energético a la célula determina una despolarización celular, con la activación subsecuente de canales de Ca<sup>2+</sup> y la liberación masiva de neurotransmisor (véase capítulo 2). Dicha liberación de neurotransmisor, al activar postsinápticamente receptores tipo NMDA y no-NMDA, induce una despolarización sostenida de las células, con entrada de Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, y aumento del volumen celular. La alteración de la homeostasis del Ca<sup>2+</sup> intracelular induce estrés oxidativo y generación de radicales libres<sup>62</sup>. Por ello, los antagonistas de los receptores a aminoácidos excitadores, tanto NMDA como no-NMDA, así como los antagonistas de canales de Ca<sup>2+</sup>, deberían ejercer un efecto neuroprotector en casos de isquemia o sobreestimulación de cualquier tipo (por ejemplo, en el caso de la cóclea, por sonido; en el caso del vestíbulo, por movimientos continuos).

La trimetazidina (1[2,3,4-trimetoxi-benzil] piperazina, 2 HCl) es un agente antiisquémico que se ha utilizado en el tratamiento sintomático del vértigo. Aunque su mecanismo de

acción no ha sido dilucidado completamente, se ha propuesto que actúa inhibiendo el potencial daño excitotóxico inducido por la activación de receptores a AAE<sup>63</sup> o como modulador de la glucólisis aerobia con reducción en la producción de ácido láctico. También se ha encontrado que bloquea la 3-cetoacil coenzima A tiolasa, reduciendo el metabolismo de ácidos grasos libres; estas acciones contribuyen a que tenga un efecto antiestrés oxidativo y a disminuir el daño mitocondrial en casos de isquemia<sup>64</sup>. En neuronas en cultivo del ganglio vestibular de la rata, se ha demostrado que la aplicación de trimetazidina bloquea el incremento de  $Ca^{2+}$  intracelular y la corriente producida por la aplicación de kainato y de AMPA<sup>65</sup>. Este antagonismo de los receptores AMPA/kainato en las neuronas aferentes puede explicar muy bien el efecto benéfico de la trimetazina.

En ensayos clínicos, la trimetazidina puede ser tan eficaz como la betahistina en el tratamiento de la EM, y se ha demostrado una utilidad discreta en la reducción de la frecuencia y la duración del vértigo<sup>66</sup>. Sin embargo, se ha descrito que la trimetazidina puede inducir parkinsonismo, desórdenes de la marcha y temblor, y hay al menos un caso descrito de aparición de manifestaciones coreiformes relacionada con su uso<sup>67,68</sup>, por lo que no es aconsejable en pacientes con antecedentes de alteraciones de tipo parkinsoniano o temblores.

La memantina (1-amino-3,5 dimetiladamantana) es un antagonista no competitivo de baja afinidad de los receptores NMDA. Se ha usado desde hace años en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en algunas demencias tipo Alzheimer. En el oído interno, la memantina bloquea la respuesta de las neuronas aferentes a los agonistas al receptor NMDA<sup>69</sup>, por lo que se ha sugerido que podría ser un fármaco de utilidad, especialmente si se usa por aplicación transtimpánica, limitando así sus potenciales efectos sistémicos<sup>62</sup>. Sin embargo, no hay datos de experimentos controlados que demuestren su utilidad en el tratamiento de la EM<sup>70</sup>.

## Histamina

Los cuerpos celulares de las neuronas histaminérgicas están concentrados en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo posterior.

Estas neuronas disparan de una manera espontánea, lenta y regular, con potenciales de acción de larga duración. La frecuencia de descarga de las neuronas tuberomamilares varía en el ciclo sueño-vigilia: es alta durante el estado de vigilia, se reduce durante el sueño de ondas lentas y cesa durante el sueño de movimientos oculares rápidos<sup>71</sup>.

Las neuronas histaminérgicas constituyen un sistema altamente divergente que proyecta de manera difusa a muchas áreas del cerebro a través de vías ascendentes y descendentes. Se han descrito fibras histaminérgicas que proyectan a todos los núcleos vestibulares<sup>41,72</sup>.

Se han identificado cuatro subtipos de receptores histaminérgicos  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  y  $H_4$  (tabla 2), que pertenecen a la superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana acoplados a proteínas  $G^{73}$ . En el SNC, los receptores  $H_1$  y  $H_2$  son principalmente postsinápticos, y los receptores  $H_3$  son presinápticos. Los receptores  $H_4$  se ubican fuera del SNC<sup>74,75</sup>.

La propuesta de que la histamina pudiera actuar como neurotransmisor o neuromodulador a nivel periférico en el vestíbulo se debe a que el astemizol, un antagonista  $H_1$  que no penetra la barrera hematoencefálica, suprime el vértigo<sup>76</sup>. En modelos animales, el astemizol disminuye la frecuencia de descarga de las aferentes de los conductos semicirculares de la rana, mientras que la histamina la aumenta<sup>77</sup>. Estudios posteriores permitieron identificar la expresión de receptores  $H_1$  y probablemente  $H_3$  en el órgano vestibular<sup>78</sup>. En las células ciliadas de la cresta ampular de la cobaya hay evidencia de la presencia de receptores  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$ , ya que la respuesta de calcio inducida por la aplicación de  $10 \mu M$  de histamina es bloqueada por antagonistas  $H_1$ ,  $H_2$  y  $H_3$  (prometazina, cimetidina y tioperamida, respectivamente)<sup>79</sup>.

Uno de los problemas aún no aclarados respecto al papel de la histamina en el vestíbulo es el de precisar el origen del ligando endógeno para estos receptores. Existen evidencias que sugieren la posibilidad de que el mediador endógeno no sea la histamina, sino una sustancia química cercana, como la carnosina o la N-acetilhistidina, y que los efectos



Receptores a la histamina				
Receptor	Mecanismo de transducción	Proteína G asociada	Agonistas	Antagonistas
H <sub>1</sub>	+ Fosfolipasa C	(G <sub>q/11</sub> )	Histamina <sup>1</sup> 2-[3-(trifluorometil)-fenilhistamina]* 2-tiazolyletilamina <sup>2</sup> 2-piridiletilamina 2-metilhistamina Betahistina	Mepiramina* Clorferinamina Triprolidina Difenhidramina Prometazina Astemizol Dimenhidrato
H <sub>2</sub>	+ Adenilato ciclasa	(Gs)	Histamina <sup>1</sup> Dimaprit Impromidina <sup>2</sup> Arpromidina <sup>2</sup>	Cimetidina* Ranitidina Zolantidina Meclizina
H <sub>3</sub>	- Adenilato ciclasa + MAPK	(Gi/o)	Histamina <sup>1</sup> R-(α)-metilhistamina Immepip N-(α)-metilhistamina <sup>1</sup>	Clobenpropit* Tioperamida Betahistina
H <sub>4</sub>	- Adenilato ciclasa	(Gi/o)	Histamina <sup>1</sup> R-(α)-metilhistamina Imetit	JNJ 777120* Clobenpropit Tioperamida

<sup>1</sup> No selectivo; \* > potencia agonista; <sup>2</sup> antagonista H<sub>3</sub>.

Los agonistas y antagonistas para los tres tipos de receptores aparecen en el orden de mayor potencia. Modificado de Hills et al. (1997) y Leurs et al. (2005).

de los antagonistas se produzcan por antagonismo de estos análogos endógenos de la histamina<sup>78,80,81</sup>. A nivel central, la histamina modula la actividad de las neuronas vestibulares de segundo orden. Estudios *in vitro* utilizando secciones del núcleo vestibular describen que la histamina produce un incremento en la frecuencia de descarga de las neuronas del núcleo vestibular medial, tanto en ratas como en cobayas<sup>73</sup>.

Los antihistamínicos se han usado ampliamente en el tratamiento del vértigo. De entre ellos, la betahistina, el dimenhidrato, la meclizina, su derivado la ciclizina y la prometazina han sido los más comúnmente usados en el tratamiento médico del vértigo. En Europa, la betahistina es el fármaco más frecuentemente utilizado; en contraste, en EE. UU. se utilizan fundamentalmente el dimenhidrato y la meclizina.

La betahistina (N-alfa-metil-2-piridiletil-amina) es un análogo de la histamina que tiene actividad agonista parcial

débil sobre el receptor H<sub>1</sub> y antagonista H<sub>3</sub><sup>82,83</sup>. También se ha sugerido una potencial acción como agonista parcial, débil, sobre los receptores H<sub>2</sub>, con base en la acumulación de AMPc estimulada por la betahistina en cortes de hipocampo, acción que fue antagonizada con cimetidina<sup>74</sup>. En neuronas del núcleo vestibular medial de rata, la aplicación de betahistina reduce significativamente el efecto excitador de la histamina<sup>84</sup>. Cuando se administra de manera sostenida en animales de experimentación, se ha demostrado que la betahistina modifica de forma significativa el recambio de la histamina incrementando los niveles de la histidina descarboxilasa de las neuronas del núcleo tuberomamilar<sup>85</sup>.

A nivel periférico, la betahistina, así como su metabolito, la aminoetilpiridina, disminuyen la frecuencia de descarga de las neuronas aferentes vestibulares de la rana<sup>86,81,87</sup>. Recientemente, en nuestro laboratorio hemos desarrollado un modelo para registro en el vestíbulo aislado de roedores (rata y ratón), en el que encontramos que la betahistina

ejerce un efecto modulador sobre la descarga de las neuronas aferentes (resultados no publicados).

La betahistina reduce la frecuencia y la gravedad del vértigo, y produce una disminución en las náuseas y los vómitos<sup>88-91</sup>. Su efecto clínico se ha atribuido al aumento del flujo sanguíneo en los sistemas vestibular y coclear en modelos animales<sup>92</sup>. Se ha propuesto que parte del mecanismo de acción de la betahistina es debida a una influencia inhibitoria que se ejerce a nivel de los núcleos vestibulares modulando la liberación de otros neurotransmisores y a nivel periférico modulando la entrada sensorial, restableciendo el balance de la actividad bilateral en las neuronas aferentes<sup>78,81,93</sup>.

A pesar de que la betahistina no está autorizada para su uso en EE. UU., es el fármaco más utilizado en los países europeos para el tratamiento de la EM<sup>1</sup>, y estudios controlados en diversos países demuestran su utilidad. Por ejemplo, el análisis comparativo del efecto de betahistina, cinnarizina, clonazepam, flunarizina o ginkgo biloba, administrados durante 120 días a pacientes con EM en Brasil, demuestra que la betahistina fue el fármaco más eficaz de todos. Para pacientes con alteraciones vestibulares periféricas diferentes a la EM, la betahistina fue tan eficaz como la cinnarizina o el clonazepam, y los tres fueron más efectivos que la flunarizina o el EGb 761 (extracto estandarizado de ginkgo biloba)<sup>94</sup>. En contraste, una combinación de cinnarizina 20 mg y dimenhidrato 40 mg tres veces al día, comparada con la administración de betahistina 12 mg tres veces al día durante cuatro semanas, indican que la combinación de cinnarizina y dimenhidrato podría ser más eficaz que la betahistina en el tratamiento de pacientes con síndromes vertiginosos de origen periférico<sup>95</sup>. En ensayos clínicos se ha comparado la eficacia y la tolerancia a la combinación cinnarizina (20 mg) y dimenhidrato (40 mg) con la betahistina (12 mg) en pacientes con EM de tres meses de evolución. Con ambos esquemas se observó una reducción significativa del vértigo tras 12 semanas de tratamiento y no hubo diferencias significativas entre ambos esquemas terapéuticos. Se encontró una mejor respuesta a la combinación cinnarizina-dimenhidrato en la respuesta a pruebas calóricas, respuestas vestibuloespina-

les y función auditiva, por lo que los autores concluyen que la combinación cinnarizina-dimenhidrato es una alternativa buena y segura a la terapia estándar con betahistina para el tratamiento de la EM, tanto en los episodios agudos como a largo plazo<sup>96</sup>.

En EE. UU. se utilizan otros antihistamínicos para el tratamiento de las alteraciones vestibulares; de ellos, el más común es el dimenhidrato y, secundariamente, la meclizina (1-[[4-clorofenil]-fenil-metil]-4-[[3-metilfenil]metil]piperazina), su derivado la ciclizina y la prometazina. Las fenotiacinas (prometazina y proclorperacina) son probablemente los antieméticos más utilizados. Estos antihistamínicos comparten actividad como antagonistas del receptor H<sub>1</sub> y un efecto anticolinérgico que es más notable en el caso de la prometazina. Sus efectos se ejercen tanto a nivel central como periférico, aunque la acción central parece esencial en su efecto terapéutico. Todos ellos causan una importante sedación y, debido a su potencial efecto anticolinérgico, la meclizina debe administrarse con cautela a pacientes que sufren asma, glaucoma o hipertrofia prostática.

Cabe destacar que los antihistamínicos causan un efecto depresor del SNC, lo que limita seriamente su uso cuando las actividades del sujeto requieren un estado de alerta importante relacionado con la seguridad.

### Péptidos opioides

Las encefalinas que activan receptores opioides producen efectos tanto a nivel central como periférico en el vestíbulo. A nivel periférico, se expresan receptores opioides de tipo mu en las neuronas aferentes de la rata<sup>97</sup>. En las células ciliadas, los opioides tienen un efecto neuromodulador inhibitorio sobre la corriente de Ca<sup>2+</sup>, que es mediado por receptores kappa, y un efecto modulador positivo sobre la actividad de las neuronas aferentes, mediado por receptores tipo mu<sup>15</sup>.

Los receptores a opioides se expresan en las neuronas de los núcleos vestibulares<sup>42</sup>. La aplicación microiontóforética de encefalina produce una inhibición de la descarga de las

neuronas del núcleo vestibular medial (NVM), así como de su respuesta a glutamato<sup>98</sup>. La nociceptina (agonista del receptor ORL-1), así como la [D-Ala2, D-Leu5]-encefalina (DA-DLE: agonista del receptor delta opioide) también ejercen un efecto inhibitorio sobre la actividad del NVM, y la nociceptina disminuye la ganancia del reflejo vestibulo-ocular en ratas<sup>57,58</sup>. Sin embargo, hasta la fecha ningún fármaco relacionado con la activación o inhibición de los receptores opioides ha encontrado un uso clínico significativo en el tratamiento de la EM.

### Anticolinérgicos y colinomiméticos

Las neuronas eferentes que inervan el neuroepitelio vestibular son positivas a colina acetiltransferasa, acetilcolinesterasa, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y encefalinas<sup>99,100</sup>. La estimulación de las fibras eferentes produce efectos variables sobre la actividad aferente, aumentando<sup>101,102</sup> o inhibiendo<sup>103</sup> su descarga. Estudios mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) muestran que, tanto en el vestíbulo como en las neuronas aferentes, se expresan receptores muscarínicos m1, m2 y m5, además de receptores de tipo nicotínico<sup>104</sup>. Desde el punto de vista farmacológico, son los receptores muscarínicos los que resultan más relevantes.

En todos los núcleos vestibulares se han identificado entradas colinérgicas<sup>56</sup>; además, la salida de estos núcleos usa acetilcolina como neurotransmisor, razón por la que las neuronas de los núcleos expresan la colina acetiltransferasa<sup>40,105,106</sup>.

Entre los fármacos que modulan la actividad colinérgica y que son utilizados en clínica para el tratamiento de las alteraciones vestibulares, se encuentran la escopolamina y la atropina.

La escopolamina, también llamada hioscina, es un alcaloide obtenido de la belladona (*Solanaceae*) que inhibe competitivamente los receptores muscarínicos de acetilcolina de forma no selectiva<sup>107</sup>, y es un fármaco muy usado en los trastornos vestibulares. Es considerada como uno de los fármacos más efectivos en el tratamiento de la enfermedad por movimiento; sin embargo, aún no se ha de-

terminado si su efecto es debido a acciones periféricas o centrales<sup>104,108</sup>.

Un efecto colateral frecuente con la escopolamina es la visión borrosa y la sequedad de boca; ocasionalmente también se presenta confusión en los pacientes. Bajas dosis de escopolamina o atropina producen una bradicardia transitoria asociada al pico de su efecto (90 minutos después de escopolamina oral). Para minimizar la incidencia de los efectos adversos, se ha desarrollado un sistema de dosificación transdérmica mediante parches. Estos parches están disponibles comercialmente y contienen 1,5 mg de escopolamina, de la que se liberan 5 µg/h; los niveles en plasma de escopolamina se mantienen constantes durante 8-9 días aproximadamente<sup>109</sup>.

### Fármacos con efecto sobre receptores GABA

El posible papel del ácido γ amino butírico (GABA) en la transmisión sináptica en los órganos vestibulares no ha sido demostrado<sup>110,111</sup>. A nivel central, las vías GABAérgicas, tanto comisurales como las procedentes del cerebelo, ejercen una poderosa inhibición de los núcleos vestibulares por activación de receptores GABA<sub>A</sub> (ionotrópicos) y GABA<sub>B</sub> (metabotrópicos, acoplados a segundos mensajeros)<sup>41,42</sup>.

El diazepam (agonista GABA<sub>A</sub>) reduce significativamente la actividad eléctrica espontánea de las neuronas del NVM, donde ejerce efectos tanto pre como postsinápticos<sup>111-113</sup>. Este efecto explica su potencial terapéutico en los síndromes vertiginosos, que, junto con su acción sedante y ansiolítica, contribuye al bienestar de los pacientes<sup>24</sup>.

El diazepam es la benzodiazepina más utilizada en el tratamiento de las crisis de vértigo, aunque algunas otras, como el lorazepam y el clonazepam, también se usan frecuentemente.

El baclofén (agonista GABA<sub>B</sub>) ha mostrado tener un efecto en la asimetría vestibular no compensada en modelos animales<sup>24</sup>. Presumiblemente actúa potenciando la inhibición en vías centrales y con ello reduce el nistagmo en

pacientes con alteraciones vestibulares. Su uso principal es en pacientes con nistagmo periódico alternante<sup>114</sup>.

## FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE CANALES IÓNICOS

La definición de un importante número de canalopatías que afectan el oído interno, así como del papel funcional de diversos subtipos de canales iónicos ha permitido una sustancial expansión en el uso de fármacos con efectos sobre los canales iónicos y, sobre todo, ofrece posibilidades para el diseño de nuevos fármacos o combinaciones terapéuticas<sup>115</sup>.

### Antagonistas de canales de $Ca^{2+}$

Los bloqueadores de canales de  $Ca^{2+}$  se han usado ampliamente en el tratamiento de síndromes vertiginosos. La ubicuidad de los canales de  $Ca^{2+}$  determina que puedan ejercer diversos efectos tanto a nivel central como periférico. Los canales de  $Ca^{2+}$  acoplados a la liberación del neurotransmisor constituyen el principal blanco terapéutico, aunque se ha sugerido que las corrientes de  $K^+$  activadas por  $Ca^{2+}$  pudieran también formar parte del mecanismo de acción de estos fármacos<sup>116</sup>. En las células ciliadas se ha encontrado la expresión de canales de  $Ca^{2+}$  tipo L (sensibles a dihidropiridinas y a cinarizina:  $Ca_v1.3$ ) y tipo N ( $Ca_v2.2$ )<sup>117-120</sup>, aunque los canales de  $Ca^{2+}$  tipo L son los que están directamente acoplados a la liberación del neurotransmisor<sup>117,121</sup>.

En las neuronas aferentes primarias se expresan canales de  $Ca^{2+}$  tipo L, N, P y Q<sup>122</sup> que participan en la generación de los patrones de descarga, en el control de la corriente de  $K^+$  activada por  $Ca^{2+}$ <sup>123</sup> y en la liberación de neurotransmisor en los núcleos vestibulares. Las neuronas de los núcleos vestibulares expresan a su vez canales de  $Ca^{2+}$  de alto umbral tipo L o N, y de bajo umbral tipo T<sup>124,125</sup>.

Un sitio de acción potencial de los antagonistas de canales de  $Ca^{2+}$  a nivel periférico lo constituyen las terminales sinápticas del sistema eferente. Lamentablemente, se desconoce el tipo de canales de  $Ca^{2+}$  que participan en la transmisión eferente en el vestíbulo, y no existen eviden-

cias claras del efecto de antagonistas de canales de  $Ca^{2+}$  sobre este sistema.

Los antagonistas de canales de  $Ca^{2+}$  afectan por necesidad a todas las entradas y salidas de información de los núcleos vestibulares. En dependencia de los subtipos de canales involucrados en cada caso, el efecto podrá ser mayor en unas que en otras<sup>126</sup>. En general, las sinapsis del SNC utilizan canales de  $Ca^{2+}$  tipo N o P/Q, no sensibles a las dihidropiridinas, de las que derivan la mayoría de los agentes usados en clínica, hecho que lleva a pensar que el efecto de estos fármacos es predominantemente periférico.

Los antagonistas de  $Ca^{2+}$  más utilizados son cinarizina, nimodipina, nitrendipina (una dihidropiridina de larga duración) y verapamilo. Otras dihidropiridinas de larga duración son amlodipina, felodipina, nicardipina y nifedipina<sup>24,127,128</sup>.

La cinarizina y la flunarizina son derivados de la piperazina y han sido ampliamente usados en el tratamiento de síndromes vestibulares. La cinarizina, además de su efecto antagonista de canales de  $Ca^{2+}$  tipo L<sup>120</sup>, tiene un efecto potencialmente muy relevante en el vestíbulo como antagonista de canales de  $K^+$  sensibles a presión<sup>116,129</sup>. Además, al igual que la flunarizina, tiene acción sobre receptores  $H_1$  de la histamina y un efecto menor sobre receptores noradrenérgicos y nicotínicos. Lamentablemente, no existen estudios que hayan evaluado el papel que tiene cada una de estas acciones en su efecto terapéutico<sup>130</sup>.

Las dihidropiridinas (nimodipina, nitrendipina) son antagonistas de canal de  $Ca^{2+}$  tipo L<sup>131</sup> y ejercen un efecto inhibitorio sobre las corrientes de  $Ca^{2+}$  en células ciliadas<sup>117,119</sup>. Por otra parte, el verapamilo corresponde a una clase diferente, que es la de las fenilalkilaminas, y se ha encontrado útil en la migraña vestibular<sup>132</sup>.

Algunos estudios sugieren una gran efectividad de la cinarizina sobre el vértigo de origen periférico. En un estudio doble ciego, multinacional y multicéntrico, donde se comparó la efectividad de la cinarizina (150 mg al día) con la nimodipina (30 mg tres veces al día), tras 12 semanas de tratamiento se encontró que la nimodipina disminuye la

incidencia de ataques moderados de vértigo en un 79%, y los de vértigo grave en un 85%; mientras que la cinarizina redujo los ataques de vértigo moderado en un 66% y los episodios de vértigo grave en un 90%<sup>133</sup>.

Se ha encontrado que la gabapentina, que originalmente se pensó que actuaba exclusivamente sobre receptores a GABA, también parece tener un efecto bloqueador de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , específicamente uniéndose a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de dichos canales<sup>134</sup>. Este fármaco se ha usado en el tratamiento de vértigo y en ciertos tipos de nistagmo de origen central<sup>135</sup>.

Independientemente de sus efectos a nivel vestibular, los bloqueadores de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tienen un efecto inotrópico negativo y otro antimigrañoso; además, modifican diversas señales celulares relacionadas con la apoptosis. De hecho, debido a que los pacientes con EM tienen una alta prevalencia de migraña, los bloqueadores de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , particularmente el verapamilo y la nimodipina, ofrecen una ventaja adicional por su efecto antimigrañoso<sup>132</sup>.

### Antagonistas de canales de $\text{Na}^+$

En el oído interno se expresan diversos tipos de canales de  $\text{Na}^+$ , tanto en las neuronas aferentes primarias como en las neuronas de los núcleos vestibulares (véase capítulo 2).

Se ha encontrado que la infusión de lidocaína intratimpánica en ratas produce un nistagmo espontáneo que alcanza su máximo a los 20 minutos<sup>136</sup>. La lidocaína es un bloqueador de la corriente de  $\text{Na}^+$  y produce una ablación funcional, reversible, del oído interno. En clínica existen informes que indican que la infusión intratimpánica de lidocaína o de xilocaína, junto con dexametasona, tiene un efecto benéfico significativo tanto en el tratamiento agudo como en el de a largo plazo en pacientes con EM. En un grupo de 113 pacientes, el 83% experimentó un alivio inmediato del mareo y de la sensación de plenitud en el oído; tras un año de seguimiento, el 69% de estos pacientes aún mostraban remisión de la sintomatología<sup>137</sup>. Sin embargo, en estos estudios la lidocaína se combinó con cor-

ticoides, por lo que resulta difícil juzgar si el efecto es debido a uno u otro fármaco.

Recientemente se ha reevaluado el uso de la lidocaína intratimpánica en el tratamiento de la EM, y se ha demostrado que la instilación intratimpánica de una solución de lidocaína al 4%, junto con N(6)-furfuriladenina, un factor de crecimiento con acción antioxidante, produce una mejoría en los síntomas vestibulares en el 87% de los pacientes; el 67% de éstos estuvieron libres de ataques tras un periodo de alrededor de 26 meses. La audición se mantuvo o mejoró en el 87% de los casos, aunque el acúfeno no se modificó de forma significativa<sup>138</sup>.

La carbamazepina es un derivado de las benzodiazepinas que estabiliza la inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  voltaje-dependientes, lo que reduce la excitabilidad celular, aunque también tiene un efecto sobre los receptores GABA y los efectos metabólicos. Se ha usado ampliamente en el tratamiento del tinnitus. En estudios en tinnitus inducido por salicilatos en rata, se ha encontrado que la carbamazepina en dosis de 15 mg/kg ip. (pero curiosamente no en dosis de 5 mg/kg o de 30 mg/kg) suprime las manifestaciones conductuales del tinnitus<sup>139</sup>. Algunas alteraciones vertiginosas, como los paroxismos vestibulares, se han tratado con dosis bajas de carbamazepina (200-600 mg día) o de oxcarbamazepina, que deben considerarse como una alternativa terapéutica a la gabapentina, el ácido valproico o la fenitoína<sup>70</sup>. Estos fármacos también se han usado en el tratamiento del vértigo<sup>134</sup>. Carbamazepina y oxcarbamazepina son particularmente útiles en los desórdenes paroxísticos, y los agentes usados para el tratamiento de la epilepsia parecen fármacos prometedores en el tratamiento del vértigo<sup>24</sup>.

### Antagonistas de canales de $\text{K}^+$

Los bloqueadores de  $\text{K}^+$  del tipo de la 3,4-diaminopiridina son eficaces en el tratamiento del nistagmo vertical hacia abajo, asociado a ataxia cerebelosa<sup>140</sup>. En estudios controlados contra placebo, se ha demostrado que la 3,4-diaminopiridina reduce el nistagmo que se presenta en pacientes con ataxia episódica tipo 2 (EA2)<sup>141</sup>. Su efecto en pacientes con EM es desconocido.

## FÁRMACOS CON EFECTO SOBRE EL METABOLISMO DE LAS CÉLULAS CILIADAS

### Aminoglucósidos (AG)

En el oído interno, el tejido neurosecretor y las regiones neuroepiteliales son gravemente afectadas por los AG<sup>142</sup>. La toxicidad aguda se ha demostrado en modelos experimentales donde la estreptomina bloquea la transducción en las células ciliadas<sup>143</sup>, así como la actividad basal de las neuronas aferentes<sup>144</sup>. El efecto de los AG es debido a su carácter policatiónico, que les confiere una notable afinidad por los fosfolípidos de membrana y la capacidad para desplazar el  $\text{Ca}^{2+}$  en diferentes procesos biológicos<sup>145</sup>. El sistema renal y el oído son sensibles a la toxicidad por AG<sup>3</sup>.

En el oído interno, los AG se unen a fosfatidilinositol 4,5 difosfato, inhibiendo su hidrólisis. Sin embargo, hay estudios que indican que la estreptomina actúa como un antagonista de los receptores a aminoácidos excitadores en la corteza cerebral de la rata<sup>146</sup>, en los núcleos cocleares<sup>147</sup> y en la sinapsis entre las células ciliadas y las neuronas aferentes vestibulares<sup>144</sup>. Evidencias recientes también sugieren que los AG interactúan con los canales iónicos sensibles a pH (ASIC) reduciendo la desensibilización de dichos canales, lo que podría contribuir al daño celular por excitotoxicidad<sup>12,148</sup>. Además de sus efectos extracelulares, para que se produzca el daño que lleva finalmente a la muerte celular, los AG deben ingresar al espacio intracelular, lo que sucede por endocitosis mediada por receptores, probablemente asociada a la miosina VIIA<sup>149</sup>.

La administración de AG produce apoptosis con activación de la vía de las caspasas<sup>150</sup>. También se ha encontrado una acumulación significativa de radicales libres en el epitelio sensorial tras su administración, aunque los secuestradores de especies reactivas de oxígeno no han producido la protección que era de esperar. No parece existir ningún fármaco útil en el pretratamiento o postratamiento de la terapia con AG que reduzca su toxicidad, aunque se ha considerado la posibilidad de que los salicilatos atenúen la ototoxicidad debida al efecto de radicales libres<sup>151</sup>.

La sobreproducción de NO, mediada por la sintasa de NO inducible (iNOS), participa en la ototoxicidad por gentamicina. Se ha encontrado que la aplicación de donadores de NO en la ventana redonda de la chinchilla induce alteraciones en los potenciales auditivos de tronco cerebral, lo que sugiere un efecto tóxico directo del NO<sup>152</sup>. Basándose en estos resultados, se ha estudiado, en modelos de ototoxicidad en cobayas, el efecto protector de la taurina y la aminoguanidina, inhibidores ambos de la iNOS. Estos trabajos indican que la inhibición de iNOS protege del daño ototóxico inducido por la aplicación de gentamicina (100 mg/kg), seguida de una dosis de furosemida (90 mg/kg iv.) en cobayas<sup>153</sup>. De manera similar, se ha usado la NG-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME, antagonista de NOS) como protector contra la ototoxicidad inducida por cisplatino, ya que en parte ésta también es debida a la activación de iNOS<sup>154</sup>.

En los humanos, gentamicina, tobramicina y estreptomina son principalmente vestibulotóxicas, en tanto que neomicina, kanamicina y amikacina son esencialmente cocleotóxicas<sup>155</sup>. Algunos individuos parecen tener una predisposición a la ototoxicidad por AG. Aunque, en dosis suficiente, la gentamicina es capaz de destruir el vestíbulo en cualquier sujeto.

Se ha descrito un subgrupo de pacientes altamente susceptibles a la ototoxicidad asociada a AG debido a una mutación del ADN mitocondrial (1555A>G), que se hereda de la madre. Estos pacientes pueden quedar sordos por una sola administración de AG; se recomienda, entonces, el uso de otros antibióticos hasta haber realizado pruebas genéticas. La prevalencia de esta mutación en el Reino Unido es de 1:40.000<sup>156</sup>. En España, el 27% de las familias (19/70) con al menos dos individuos con sordera fue positivo para esta mutación<sup>157</sup>. Excepto en los casos de mutación mitocondrial, la función vestibular es mucho más sensible al daño por AG que la audición<sup>158,159</sup>.

Aparte de los casos de susceptibilidad genética, se han definido grupos de pacientes que presentan alto riesgo de daño por AG y que deben ser vigilados de forma sistemática. Entre éstos, se incluyen los pacientes con alteracio-

nes en la función renal, los que tienen antecedentes de pérdida neurosensorial de la función auditiva y que reciben más de un fármaco potencialmente ototóxico (particularmente, una combinación de AG y diuréticos de asa), pacientes con historia médica que indique que han recibido anteriormente fármacos potencialmente ototóxicos, los que recibirán terapia durante más de 14 días, los que presentan datos de alteración de la función coclear o vestibular durante la terapia, y los mayores de 65 años<sup>160</sup>.

En los pacientes con EM en los que no se logra un control adecuado del vértigo mediante el tratamiento médico, se utiliza la perfusión de gentamicina en el oído medio (véase capítulo 20). La ototoxicidad por gentamicina se presenta usualmente como una alteración de la marcha y oscilopsia, y raramente produce pérdida auditiva o vértigo<sup>158</sup>. Un metaanálisis de 15 trabajos con 627 pacientes indica que la instilación de gentamicina produce un control completo del vértigo en el 75% de los pacientes y un control sustancial en el 93%, independientemente del régimen de administración usado (dosis fija o titulación)<sup>161</sup>.

Mediante el uso de gentamicina marcada, se ha encontrado que subsisten células ciliadas y que el AG se acumula principalmente en las células tipo I, lo que podría explicar su mayor sensibilidad al fármaco<sup>162</sup>. Una sola administración intratimpánica de gentamicina reduce la proporción de neuronas aferentes con descarga regular y produce una reducción general de la sensibilidad de las aferentes vestibulares ante estímulos mecánicos; la densidad de las células ciliadas tipo I se reduce en un 99%, en tanto que la densidad de las células ciliadas tipo II no cambia significativamente, lo que permite que se mantenga la actividad basal en la vía aferente<sup>163</sup>.

### Corticosteroides

Los corticoides han sido ampliamente usados en la terapéutica de diversas alteraciones vestibulares, incluyendo la neuritis vestibular, la EM y algunas canalopatías.

En el oído interno interactúan tanto con receptores de gluco como a mineralocorticoides. Ello explica que un antago-

nista de los mineralocorticoides como la espironolactona bloquee su acción aun en padecimientos que, se supone, tienen un importante componente inmunológico<sup>22</sup>. En estudios en ratones MRL/MpJ-Faslpr con alteraciones autoinmunes, el tratamiento con aldosterona es equivalente al tratamiento con prednisolona, lo que demuestra que el efecto de los esteroides se ejerce más bien sobre el transporte de Na<sup>+</sup> en la endolinfa y no por su efecto inmunosupresor o antiinflamatorio. En base a estos resultados, se ha propuesto que el tratamiento con mineralocorticoides que selectivamente actúen sobre estos receptores podría ofrecer una mejor alternativa terapéutica para padecimientos sensibles a corticoides<sup>21</sup>.

Además, las neuronas de los núcleos vestibulares expresan receptores para glucocorticoides que pueden influir en su excitabilidad. Estudios con registro de la actividad de las neuronas del NVM en gatos informan de que la administración de dexametasona produce un efecto excitador que es bloqueado por antagonistas selectivos de receptores a glucocorticoides<sup>164</sup>. Esto explica el hecho paradójico de que, a pesar de que la neuritis vestibular puede ser causada por agentes virales, se ha usado exitosamente la administración de corticoides en su tratamiento. Estudios a largo plazo demuestran que el tratamiento con metilprednisolona en casos de neuritis es significativamente mejor que el placebo y que un antiviral (valaciclovir) tuvo un efecto similar al placebo<sup>70</sup>.

Aunque los corticoides son fármacos de uso frecuente en la EM, hay dudas acerca de su eficacia o potencial toxicidad cuando se administran por vía transtimpánica (véase capítulo 2 de la parte 4). En animales de experimentación, la inyección transtimpánica de dexametasona y metilprednisolona un día a la semana, durante ocho semanas, produce un incremento significativo del flujo sanguíneo coclear, sin ningún cambio morfológico o funcional que sugiera daño inducido por la instilación de corticoides<sup>62</sup>.

### Antioxidantes

Las especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*) contienen un número no apareado de electrones

en su estructura, lo que las hace altamente reactivas. Cualquier daño celular que altere la función mitocondrial producirá un aumento de radicales libres, y hay que considerar que éstos forman parte de procesos normales de señalización celular, como por ejemplo en la nitroxilación de proteínas por NO<sup>63,165</sup>. Se ha propuesto que los radicales libres participan en la fisiopatología de la EM. Estas moléculas son producto de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque también pueden generarse por autooxidación. Las ROS más comunes son el anión superóxido, el radical hidroxilo, el hipoclorito y el óxido nítrico. Usualmente, la maquinaria celular convierte estos productos en moléculas no reactivas por medio de enzimas como la superóxido dismutasa (SOD1), la manganeso superóxido dismutasa (SOD2), las catalasas y las peroxidasas<sup>166</sup>.

Diversos fármacos antioxidantes, incluyendo resveratrol, N-L-acetilcisteína, creatinina y 2-fenil-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-ona (ebselen), entre otros, se han usado en procesos asociados con el envejecimiento, en la lesión auditiva inducida por exposición a ruido y en el daño ototóxico<sup>166</sup>. Tanto el cisplatino como los AG producen un aumento en ROS que resulta en la peroxidación de lípidos y daño celular. Agentes quelantes reducen la ototoxicidad inducida por AG que, se sabe, producen ROS tras reaccionar con Fe<sup>167</sup>. Sin embargo, no se trata simplemente de emplear atrapadores de ROS y esperar que esto resuelva el problema, ya que éstos tendrán múltiples efectos y parte del mecanismo de

acción del fármaco podría estar mediado justamente por la generación de tales moléculas.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren un efecto benéfico significativo de los antioxidantes en la EM.

En conclusión, aunque existe un importante arsenal farmacológico para el tratamiento de los trastornos vestibulares, por sus características y su evolución compleja, y debido a la existencia de procesos adaptativos a nivel central que tienden a modificar rápidamente la sintomatología vestibular, es difícil evaluar la eficacia de los distintos fármacos que se usan en el tratamiento de la EM, cuya evolución natural tiende a limitar la sintomatología, lo que determina que tan sólo la recurrencia de episodios de vértigo o la evolución de la pérdida auditiva permitan evaluar la utilidad real del tratamiento farmacológico. El análisis crítico de la literatura deja claro que aún hay mucho por hacer respecto a la utilidad de los fármacos que se usan en la clínica vestibular y, sobre todo, que hace falta el desarrollo de estudios clínicos bien controlados, comparativos y con alta confiabilidad.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su agradecimiento a los Dres. Héctor Soto Priante, Emilio Salceda Ruanova y Angélica Almanza por sus observaciones críticas y comentarios para mejorar este trabajo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith WK, Sankar V, Pfeleiderer AG. A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 2005;119(2):102-5.
2. Sterkers O, Ferrary E, Amiel C. Production of inner ear fluids. *Physiol Rev* 1998;68:1083-128.
3. Lang F, Vallon V, Knipper M, Wangemann P. Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C1187-208.
4. Andrews JC. Intralabyrinthine fluid dynamics: Ménière disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:408-12.
5. Sawada S, Takeda T, Kitano H, Takeuchi S, Okada T, Ando M, Susuki M, Kakigi A. Aquaporin-1 (AQP-1) is expressed in the stria vascularis of the rat cochlea. *Hear Res* 2003;181:15-9.
6. Takeda T, Sawada S, Takeda S, Kitano H, Suzuki M, Kakigi A, Takeuchi S. The effects of V-2 antagonist (OPC-31260) on endolymphatic hydrops. *Hear Res* 2003;182:9-18.
7. Ishiyama G, López IA, Ishiyama A. Aquaporins and Ménière's disease. *Current Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:332-6.
8. Aoki M, Asai M, Nishihori T, Mizuta K, Ito Y, Ando K. The relevance of an elevation in the plasma vasopressin levels to the pathogenesis of Ménière's attack. *J Neuroendocrinol* 2007;19(11):901-6.
9. Klockhoff I, Lindblom U. Ménière's disease and hydrochlorothiazide (Dichlotride1): a critical analysis of symptoms and therapeutic effects. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1967;63:347-65.
10. Maren TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev* 1967;47:595-781.
11. Brater DC. Pharmacology of diuretics. *Am J Med Sci* 2000;319(1):38-50.
12. Mercado F, López IA, Acuña D, Vega R, Soto E. Acid-sensing ionic channels in the rat vestibular endorgans and ganglia. *J Neurophysiol* 2006;96:1615-24.
13. Mercado F, Vega R, Soto E. Canales iónicos sensibles a la concentración extracelular de protones: estructura, función, farmacología y fisiopatología. *Rev Neurol* 2005;41(11):667-75.
14. Almanza A, Mercado F, Vega R, Soto E. Extracellular pH modulates the voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> current and low threshold K<sup>+</sup> current in hair cells. *Neurochemical Res (in press)* 2008;DOI:10.1007/s11064-007-9565-9.
15. Vega R, Soto E. Opioid peptide receptors mediates an inhibitory presynaptic and excitatory postsynaptic input to the vestibular afferent neurons. *Neuroscience* 2003;118(1):75-85.
16. Corvera J, Corvera G. Long-term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Ménière's disease. *Am J Otol* 1989;10:142-5.
17. Santos PM, Hall RA, Snyder JM, Hughes LF, Dobie RA. Diuretic and diet effect on Ménière's disease. *Otolaryngology Head and Neck Surg* 1993;109:680-9.
18. Ochs HR, Greenblatt DJ, Bodem G, Smith TW. Spironolactone. *Am Heart J* 1978;96(3):389-400.
19. Lecain E, Yang TH, Tran Ba Huy P. Steroidogenic enzyme expression in the rat cochlea. *Acta Otolaryngol* 2003;123(2):187-91.
20. Pondugula SR, Sanneman JD, Wangemann P, Milhaud PG, Marcus DC. Glucocorticoids stimulate cation absorption by semicircular canal duct epithelium via epithelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1127-35.
21. Gross ND, Kempton JB, Trune DR. Spironolactone blocks glucocorticoid-mediated hearing preservation in autoimmune mice. *Laryngoscope* 2002;112(2):298-303.
22. Trune DR, Kempton JB, Gross ND. Mineralocorticoid receptor mediates glucocorticoid treatment effects in the autoimmune mouse ear. *Hear Res* 2006;212(1-2):22-32.
23. Mateijsen DJ, Kingma CM, De Jong PE, Wit HP, Albers FW. Aldosterone assessment in patients with Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63(5):280-6.
24. Hain TC, Uddin M. Pharmacological treatment of vertigo. *CNS Drugs* 2003;17(2):85-100.
25. Jørgensen F, Ohmori H. Amiloride blocks the mechano-electrical transduction channel of hair cells of the chick. *J Physiol* 1988;403:577-88.
26. Gründer S, Müller A, Ruppertsberg JP. Developmental and cellular expression pattern of epithelial sodium channel alpha, beta and gamma subunits in the inner ear of the rat. *Eur J Neurosci* 2001;13:641-8.
27. Peng BG, Ahmad S, Chen S, Chen P, Price MP, Lin X. Acid-sensing ion channel 2 contributes a major component to acid-evoked excitatory responses in spiral ganglion neurons and plays a role in noise susceptibility of mice. *J Neurosci* 2004;24:10167-75.
28. Couloigner V, Loiseau A, Sterkers O, Amiel C, Ferrary E. Effect of locally applied drugs on the endolymphatic sac potential. *Laryngoscope* 1998;108(4 Pt 1):592-8.
29. Shiozaki A, Miyazaki H, Niisato N, Nakahari T, Iwasaki Y, Itoi H, Ueda Y, Yamagishi H, Marunaka Y. Furosemide, a blocker of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> cotransporter, diminishes proliferation of poorly differentiated human gastric cancer cells by affecting G0/G1 state. *J Physiol Sci* 2006;56(6):401-6.
30. Yetiser S, Kertmen M, Yildirim A. Vestibular diuresis in suspected Ménière patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2004;58(2):119-23.
31. Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Ménière's disease using electrocochleography and glycerol and furosemide tests. *Acta Otolaryngol* 2003;123(3):388-95.
32. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD003599.DOI: 10.1002/14651858.CD003599.pub2.
33. Soto E, Flores A, Erostequi C, Vega R. Evidence for NMDA receptor in the afferent synaptic transmission of the vestibular system. *Brain Res* 1994; 633:289-96.

34. Eybalin M. Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 1993;13:309-73.
35. Kataoka Y, Ohmori H. Of known neurotransmitters, glutamate is the most likely to be released from chick cochlear hair cells. *J Neurophysiol* 1996;76:1870-9.
36. Guth P, Perin P, Norris C H, Valli P. The vestibular hair cells: post-transductional signal processing. *Prog Neurobiol* 1998;54:193-247.
37. Flores A. Papel funcional de los diferentes subtipos de receptores a los aminoácidos excitadores en la transmisión aferente vestibular. Tesis de Maestría en Ciencias Fisiológicas. Universidad Autónoma de Puebla; 1993. p. 64-73.
38. Flores A, Soto E, Vega R. Nitric oxide in the afferent synaptic transmission of vestibular system. *Neurosci* 2001;103:459-66.
39. Gil-Loyzaga P, Vicente-Torres MA, García-Bonacho M, Esquifino A. Presence of catecholamines and serotonin in the rat vestibule. *Brain Res* 1997;746:265-8.
40. Barmack NH. Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull* 2003;60:511-41.
41. Highstein SM, Holstein GR. The Anatomy of the vestibular nuclei. *Prog Brain Res* 2005;151:157-203.
42. Smith PF y Darlington CL. Recent advances in the pharmacology of the vestibulo-ocular reflex system. *Trends Pharmacol Sci* 1996;17(11):421-7.
43. Vidal PP, Babalian A, de Waele C, Serafin M, Vibert N, Mühlethaler M. NMDA receptors of the vestibular nuclei neurones. *Brain Res Bull* 1996;40(5-6):347-52.
44. Gliddon CM, Sansom AJ, Smith PF, Darlington CL. Effects of intra-vestibular nucleus injection of the group I metabotropic glutamate receptor antagonist AIDA on vestibular compensation in guinea pigs. *Exp Brain Res* 2000;134(1):74-80.
45. Darlington CL, Dutia MB, Smith PF. The contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage. *Eur J Neurosci* 2002;15(11):1719-27.
46. Takahashi Y, Tsumoto T, Kubo T. N-Methyl-d-aspartate receptors contribute to afferent synaptic transmission in the medial vestibular nucleus of young rats. *Brain Res* 1994;659:287-91.
47. Popper P, Rodrigo JP, Álvarez JC, López I, Honrubia V. Expression of the AMPA-selective receptor subunits in the vestibular nuclei of the chinchilla. *Mol Brain Res* 1997;44:21-30.
48. Smith PF, Darlington CL. The contribution of N-methyl-d-aspartate receptors to lesion-induced plasticity in the vestibular nucleus. *Prog Neurobiol* 1997;53:517-31.
49. Furuya N, Koizumi T. Neurotransmitters of vestibular commissural inhibition in the cat. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:64-9.
50. Yamanaka T, Him A, Cameron SA, Dutia MB. Rapid compensatory changes in GABA receptor efficacy in rat vestibular neurones after unilateral labyrinthectomy. *J Physiol (Lond)* 2000;523:413-24.
51. Bergquist F, Dutia M.B. Central histaminergic modulation of vestibular function -a review. *Acta Physiologica Sinica* 2006;58(4):293-304.
52. Halberstadt AL, Balaban CD. Selective anterograde tracing of the individual serotonergic and nonserotonergic components of the dorsal raphe nucleus projection to the vestibular nuclei. *Neuroscience* 2007;147(1):207-23.
53. Balaban CD. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiol Behav* 2002;77(4-5):469-75.
54. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1-8.
55. Schuergel RJ, Balaban CD. Organization of the coeruleo-vestibular pathway in rats, rabbits, and monkeys. *Brain Res Rev* 1999;30(2):189-217.
56. Matsuoka I, Domino EF. Cholinergic mechanisms in the cat vestibular system. *Neuropharmacology* 1975;14:201-10.
57. Sulaiman MR, Dutia MB. Opioid inhibition of rat medial vestibular nucleus neurones in vitro and its dependence on age. *Exp Brain Res* 1998;122:196-202.
58. Sulaiman MR, Niklasson M, Tham R, Dutia MB. Modulation of vestibular function by nociceptin/orphanin FQ: an in vivo and in vitro study. *Brain Res* 1999;828(1-2):74-82.
59. Smith PF, Ashton JC, Darlington CL. The endocannabinoid system: A new player in the neurochemical control of vestibular function? *Audiol Neurootol* 2006;11(4):207-12.
60. Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurobiol* 2000;62(3):313-25.
61. Cameron SA, Dutia MB. Lesion-induced plasticity in rat vestibular nucleus neurones dependent on glucocorticoid receptor activation. *J Physiol* 1999;518:151-8.
62. Seidman MD, Van de Water TR. Pharmacologic manipulation of the labyrinth with novel and traditional agents delivered to the inner ear. *Ear, Nose & Throat J* 2003;82(4):276-88.
63. Gil-Loyzaga P, Hernández E, Carricondo F, Simón F, Poch-Broto J. Trimetazidine prevents cochlear lesions induced by intraperitoneal and perilymphatic administration of kainic acid. *Brain Res* 1999;826:93-103.
64. Dhote V, Balaraman R. Anti-oxidant activity mediated neuroprotective potential of trimetazidine on focal cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(5-6):630-7.
65. Dayanithi G, Desmadril G, Travo C, Chabbert C, Sans A. Trimetazidine modulates AMPA/kainate receptors in rat vestibular ganglion neurons. *Eur J Pharmacol* 2007;574(1):8-14.
66. Martini A, De Domenico F. Trimetazidine versus betahistine in Ménière's disease. A double blind study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107(1):20-27.
67. Martí Massó JF, Martí I, Carrera N, Poza JJ, López de Munain A. Trimetazidine induces parkinsonism, gait disorders and tremor. *Thérapie* 2005;60(4):419-22.
68. Sivert J, de la Gastine B, Mosquet B, Lescure P, Boutemy J, Le Boisselier R, Coquerel A. Trimetazidine-induced encephalopathy

- with choreiform disorders: A case report. *Rev Med Interne* 2008;16[Epub ahead of print- in press].
69. Oestreicher E, Arnold W, Ehrenberger K, Felix D. Memantine suppresses the glutamatergic neurotransmission of mammalian inner hair cells. *J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60(1):18-21.
  70. Strupp M, Brandt T. Pharmacological advances in the treatment of neuro-otological and eye movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2006;19:33-40.
  71. Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine. *Progress Neurobiol* 2001;63:637-72.
  72. Tighilet B, Lacour M. Distribution of histamine axonal fibres in the vestibular nuclei in the cat. *Neuroreport* 1996;7:873-8.
  73. Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. *CNS Drugs* 2001;15:853-70.
  74. Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, et al. International Union of Pharmacology. XIII. Classification of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 1997;49:253-78.
  75. Leurs R, Bakker RA, Timmerman H, de Esch IJ. The histamine H3 receptor: from gene cloning to H3 receptor drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:107-20.
  76. Jackson RT, Turner JS. Astemizole: its use in the treatment of patients with chronic vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery* 1987;113:536-42.
  77. Housley GD, Norris CH, Guth PS. Histamine and related substances influence neurotransmission in the semicircular canal. *Hear Res* 1988;35:87-98.
  78. Guth PS, Shipon S, Valli P, Mira E, Benvenuti C. A pharmacological analysis of the effects of histamine and betahistine on the semicircular canal. Benvenuti C (ed.). In: *Vertigine e betaistina*. Milan: Formenti; 2000.
  79. Tomoda K, Nagata M, Harada N, Iwai H, Yamashita T. Effect of histamine on intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in guinea pig isolated vestibular hair cells. *Acta Otolaryngol* 1997;528:37-40.
  80. Drescher MJ, Drescher DG. N-acetylhistidine, glutamate and beta-alanine are concentrated in a receptor cell layer of the trout inner ear. *J Neurochem* 1991;56:658-64.
  81. Chavez O, Vega R, Soto E. Histamine (H3) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferent. *Brain Res* 2005;1064:1-9.
  82. Wang JJ, Dutia MB. Effects of histamine and betahistine on rat medial vestibular nucleus neurones: possible mechanism of action of anti-histaminergic drugs in vertigo and motion sickness. *Exp Brain Res* 1995;105:18-24.
  83. Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, Tuong D, Yeremian E, Schwartz JC. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *European J Pharmacol* 1985;111:73-84.
  84. Horii A, Takeda N, Matsunaga A, Yamatodani T, Mochizuki K, Okakura-Mochizuki K, Wada H. Effect of unilateral vestibular stimulation on histamine release from hypothalamus of rats in vivo. *J Neurophysiol* 1993;70:1822-6.
  85. Tighilet B, Trottier S, Lacour M. Dose- and duration-dependent effects of betahistine dihydrochloride treatment on histamine turnover in the cat. *Eur J Pharmacol* 2005;523(1-3):54-63.
  86. Botta L, Mira E, Valli S, Perin P, Zucca G, Valli P. Effects of betahistine on vestibular receptors of the frog. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:519-23.
  87. Botta L, Mira E, Valli S, Zucca G, Perin P, Benvenuti C, Fossati A, Valli P. Effects of betahistine metabolites on frog ampullar receptors. *Acta Otolaryngol* 2000;120:25-7.
  88. Kingma H, Bonink M, Meulenbroeks A, Konjinenberg H. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double blind, placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol* 1997;117:641-6.
  89. Lamm K, Arnold W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO<sub>2</sub> and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hearing Res* 2000;141:199-219.
  90. Mira E, Guidetti G, Ghilardi L, Fattori B, Malannino N, Maiolino L, et al. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(2):73-7.
  91. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. *Curr Med Res Opin* 2006;22(9):1651-9.
  92. Martínez DM. The effect of Serc (betahistina hydrochloride) on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol* 1972;305:29-47.
  93. Soto E, Chávez H, Valli P, Benvenuti C, Vega R. Betahistine produces a postsynaptic inhibition on the excitability of the primary afferent neurons in the vestibular endorgans. *Acta Otolaryngol* 2001;121(545):19-24.
  94. Ganança MM, Caovilla HH, Munhoz MS, Ganança CF, da Silva ML, Serafini F, et al. Optimizing the pharmacological component of integrated balance therapy. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2007;73(1):12-8.
  95. Hahn A, Sejna I, Stefflova B, Schwarz M, Baumann W. A Fixed Combination of Cinnarizine/Dimenhydrinate for the Treatment of Patients with Acute Vertigo Due to Vestibular Disorders: A Randomized, Reference-Controlled Clinical Study. *Clinical Drug Investigation* 2008;28(2):89-99.
  96. Novotný M, Kostrica R. Fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate versus betahistine dimesylate in the treatment of Ménière's disease: a randomized, double-blind, parallel group clinical study. *Int Tinnitus J* 2002;8(2):115-23.
  97. Popper P, Cristobal R, Wackym PA. Expression and distribution of mu opioid receptors in the inner ear of the rat. *Neuroscience* 2004;129(1):225-33.
  98. Kawabata A, Sasa M, Ujihara H, Takaori S. Inhibition by enkephalin of medial vestibular nucleus neurons responding to horizontal pendular rotation. *Life Sci* 1990;47:1355-63.

99. Perachio AA, Kevetter GA. Identification of vestibular efferent neurons in the gerbil: histochemical and retrograde labelling. *Exp Brain Res* 1989;78:315-26.
100. Ryan AF, Simmons DM, Watts AG, Swanson LW. Enkephalin mRNA production by cochlear and vestibular efferent neurons in the gerbil brainstem. *Exp Brain Res* 1991;87:259-67.
101. Goldberg J, Fernández C. Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical localization and influence on afferent activity. *J Neurophysiol* 1980;43:986-1025.
102. Highstein SM, Baker R. Action of the efferent vestibular system on primary afferents in the toadfish, *Opsanus tau*. *J Neurophysiol* 1985;54:370-84.
103. Valli P, Caston J, Zucca G. Local mechanisms in vestibular receptor control. Effects of curare on the EPSPs and spike discharge recorded from single afferent fibres of the posterior canal nerve of the frog. *Acta Otolaryngol* 1984;97:611-8.
104. Wackym PA, Chen CT, Ishiyama A, Pettis RM, López IA, Hoffman L. Muscarinic acetylcholine receptor subtype mRNA in the human and rat vestibular periphery. *Cell Biology International* 1996;20:187-92.
105. Barmack NH, Baughman RW, Eckenstein FP, Shojaku H. Secondary vestibular cholinergic projection to the cerebellum of rabbit and rat as revealed by choline acetyltransferase immunohistochemistry, retrograde and orthograde tracers. *J Comp Neurol* 1992;317:250-70.
106. Tighilet B, Lacour M. Distribution of choline acetyltransferase immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats. *Eur J Neurosci* 1998;10:3115-26.
107. Blüml K, Mutschler E, Wess J. Functional role in ligand binding and receptor activation of an asparagine residue present in the sixth transmembrane domain of all muscarinic acetylcholine receptors. *J Biol Chem* 1994;269(22):18870-76.
108. Ishiyama A, López I, Wackym PA. Molecular characterization of muscarinic receptors in the human vestibular periphery. Implications for pharmacotherapy. *Am J Otol* 1997;18(5):648-54.
109. Renner U, Oertel R, Kirch W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther Drug Monit* 2005;27:655-65.
110. Vega, R, Soto E, Budelli R, González Estrada MT. Is GABA an afferent transmitter in the vestibular system? *Hear Res* 1987;29:169-78.
111. Holstein GR, Martinelli GP, Boyle R, Rabbitt RD, Highstein SM. Ultrastructural observations of efferent terminals in the crista Ampullaris of the toadfish. *Opsanus tau*. *Exp Brain Res* 2004;155(3):265-73.
112. Sekitani T, McCabe BF, Ryu JH. Drug effects on the medial vestibular nucleus. *Arch Otolaryngol* 1971;93:581-9.
113. Holstein GR, Martinelli GP, Cohen B. The ultrastructure of GABA-immunoreactive vestibular commissural neurons related to velocity storage in the monkey. *Neurosci* 1999;93:171-81.
114. Zee DS. Mechanisms of nystagmus. *Am J Otol* 1985;30-4.
115. Jentsch TJ. Neuronal KCNQ potassium channels: physiology and role in disease. *Nat Rev Nsci* 2000;1(1):21-30.
116. Düwel P, Haasler T, Jungling E, Duong TA, Westhofen M, Luckhoff A. Effects of cinnarizine on calcium and pressure-dependent potassium currents in guinea pig vestibular hair cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2005;371(6):441-8.
117. Perin P, Soto E, Vega R, Botta L, Masetto S, Zucca G, Valli P. Calcium channels functional roles in the frog semicircular canal. *NeuroReport* 2000;11:417-20.
118. Bao H, Wong W, Goldberg J, Eatock R. Voltage-gated calcium channel currents in type I and type II hair cells isolated from the rat crista. *J Neurophysiol* 2003;90:155-64.
119. Almanza A, Vega R, Soto E. Calcium current in type I hair cells isolated from the semicircular canal crista ampullaris of the rat. *Brain Res* 2003;994:175-80.
120. Arab SF, Düwel P, Jungling E, Westhofen M, Lückhoff A. Inhibition of voltage-gated calcium currents in type II vestibular hair cells by cinnarizine Naunyn-Schmiedeberg's. *Arch Pharmacol* 2004;360(6):570-5.
121. Spassova M, Eisen M, Saunders J, Parsons T. Chick cochlear hair cell exocytosis mediated by dihydropyridine-sensitive calcium channels. *J Physiol* 2001;535:689-96.
122. Chambard JM, Chabbert C, Sans A, Desmadryl G. Developmental changes in low and high voltage-activated calcium currents in acutely isolated mouse vestibular neurons. *J Physiol (Lond)* 1999;518:141-9.
123. Limón A, Pérez C, Vega R, Soto E. IK, Ca current density is correlated with soma size in vestibular primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 2005;94:3751-61.
124. Serafin M, Khateb A, de Waele C, Vidal PP, Mühlethaler M. Low threshold calcium spikes in medial vestibular nuclei neurones in vitro: a role in the generation of the vestibular nystagmus quick phase in vivo? *Exp Brain Res* 1990;82:187-90.
125. Serafin M, de Waele C, Khateb A, Vidal PP, Mühlethaler M. Medial vestibular nucleus in the guinea-pig: II. Ionic basis of the intrinsic membrane properties in brainstem slices. *Exp Brain Res* 1991;84:426-33.
126. Smith MR, Nelson AB, Du Lac S. Regulation of firing response gain by calcium-dependent mechanisms in vestibular nucleus neurons. *J Neurophysiol* 2002;87:2031-42.
127. Lassen LF, Hirsch BF, Kamerer DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Ménière's disease: clinical experience. *Am J Otol* 1996;17:577-80.
128. Scholtz AW, Schwarz M, Baumann W, Kleinfeldt D, Scholtz HJ. Treatment of vertigo due to acute unilateral vestibular loss with a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate: a double-blind, randomized, parallel-group clinical study. *Clin Ther* 2004;26:866-77.

129. Düwel P, Jüngling E, Westhofen M, Lückhoff A. Potassium currents in vestibular type II hair cells activated by hydrostatic pressure. *Neurosci* 2003;116(4):963-72.
130. Rascol O, Hain TC, Brefel C, Benazet M, Clanet M, Montastruc JL. Antivertigo medications and drug-induced vertigo: A pharmacological review. *Drugs* 1995;50:777-91.
131. Michna M, Knirsch M, Hoda JC, Muenkner S, Langer P, Platzer J, Striessnig J, Engel J. Cav1.3 ( $\alpha 1D$ )  $Ca^{2+}$  currents in neonatal outer hair cells of mice. *J Physiol* 2003;553:747-58.
132. Rassekh CH, Harker LA. The prevalence of migraine in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1992;102:135-8.
133. Pane-Pianese CP, Hidalgo LOV, González RH, Madrid CE, Ponce JEC, Ramírez AM, et al. New approaches to the management of peripheral vertigo: Efficacy and safety of two calcium antagonists in a 12-week, multinational, double-blind study. *Otol Neurotol* 2002;23:357-63.
134. Landmark CJ. Targets for antiepileptic drugs in the synapse. *Med Sci Monit* 2007;13(1):RA1-7.
135. Stahl JS, Rottach KG, Averbuch-Heller L, Maydell RD, Collins SD, Leigh RJ. A pilot study of gabapentin as treatment for acquired nystagmus. *Neuro-ophthalmology* 1996;16:107-13.
136. Magnusson AK, Tham R. Vestibulo-oculomotor behaviour in rats following a transient unilateral vestibular loss induced by lidocaine. *Neurosci* 2003;120(4):1105-14.
137. Sakata E, Nakazawa H, Iwashita N. Therapy of tinnitus. Tympanic cavity infusion of lidocaine and steroid solution. *Auris Nasus Larynx* 1984;11(1):11-8.
138. Adunka O, Moustaklis E, Weber A, May A, von Ilberg C, Gstoettner W, et al. Labyrinth anesthesia—a forgotten but practical treatment option in Ménière's disease. *ORL J. Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003;65(2):84-90.
139. Zheng Y, Hooton K, Smith PF, Darlington CL. Carbamazepine reduces the behavioural manifestations of tinnitus following salicylate treatment in rats. *Acta Otolaryngol* 2007;22:1-5.
140. Straube A. Pharmacology of vertigo/nystagmus/oscillopsia. *Curr Opin Neurol* 2005;18(1):11-4.
141. Strupp M, Schüller O, Krafczyk S, Jahn K, Schautzer F, Büttner U, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurol* 2003;61(2):165-70.
142. Hawkins JE. Drug ototoxicity. In: Keidel WD and Neff WD (eds.). *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 5. Berlin: Springer; 1976. p. 707-48.
143. Kroese ABA, Das A, Hudspeth AJ. Blockage of the transduction channels of hair cells in the bullfrog's sacculus by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1989;37:203-18.
144. Pérez ME, Soto E, Vega R. Streptomycin blocks the postsynaptic effects of excitatory amino acids on the vestibular system primary afferents. *Brain Res* 1991;563:221-6.
145. Williams SE, Zenner HP, Schacht J. Three molecular steps of aminoglycoside ototoxicity demonstrated in outer hair cells. *Hear Res* 1987;30:11-8.
146. Stone TW, Perkins MN. Quisqualic acid excitation of cortical neurones is selectively antagonized by streptomycin. *Brain Res* 1983;260:347-9.
147. Jackson H, Nemeth EE, Parks TN. Non N-methyl-i)-aspartate receptors mediating synaptic transmission in the avian cochlear nucleus: effects of kynurenic acid, dipicolinic acid and streptomycin. *Neurosci* 1985;16:171-9.
148. Garza Carbajal A. Farmacología de los canales ASIC. Tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Fisiológicas. Instituto de Fisiología de la Universidad Autónoma de Puebla; 2007.
149. Richardson GP, Forge A, Kros CJ, Marcotti W, Becker D, Williams DS, et al. A missense mutation in myosin VIIA prevents aminoglycoside accumulation in early postnatal cochlear hair cells. *Ann N Y Acad Sci* 1999;884:110-24.
150. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15(5):352-7.
151. Selimoglu E. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Curr Pharm Des* 2007;13(1):119-26.
152. Hanson JB, Russell PT, Chung AT, Kaura CS, Kaura SH, John EO, et al. Effect of round window membrane application of nitric oxide on hearing and nitric oxide concentration in perilymph. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:585-90.
153. Liu HY, Chi FL, Gao WY. Taurine attenuates aminoglycoside ototoxicity by inhibiting inducible nitric oxide synthase expression in the cochlea. *Neuroreport* 2008;19(1):117-20.
154. Watanabe KI, Hess A, Bloch W, Michel O. Nitric oxide synthase inhibitor suppresses the ototoxic side effect of cisplatin in guinea pigs. *Anticancer Drugs* 2000;11(5):401-6.
155. Ballantyne J. Ototoxicity. *Otoneurology*. In: Oosterveld WJ (ed.). New York: Wiley; 1984. p. 41-51.
156. Bitner-Glindzicz M, Rahman S. Ototoxicity caused by aminoglycosides. *BMJ* 2007;335(7624):784-5.
157. Estivill X, Govea N, Barceló E, Badenas C, Romero E, Moral L, et al. Familial progressive sensorineural deafness is mainly due to the mtDNA A1555G mutation and is enhanced by treatment of aminoglycosides. *Am J Hum Genet* 1998;62:27-35.
158. Ishiyama G, Ishiyama A, Kerber K, Baloh RW. Gentamicin ototoxicity: clinical features and the effect on the human vestibulo-ocular reflex. *Acta Oto-Laryngol* 2006;126:1057-61.
159. Seemungal BM, Bronstein AM. Aminoglycoside ototoxicity: Vestibular function is also vulnerable. *British Med J* 2007;335(7624):784-5.
160. Todd Troost B, Waller MA. Drug Induced Vestibulocochlear Toxicity. Biller J (ed.). In: *Iatrogenic Neurology*. Boston: Butterworth-Heinman; 1998. p. 253-67.
161. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta analysis. *Laryngoscope* 2004;114:2085-91.
162. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP. Gentamicin is primarily localized in vestibular type I



hair cells after intratympanic administration. JARO 2007;8(4):497-508.

163. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE, Carey JP. Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. J Neurophysiol 2005;93(2):643-55.
164. Yamanaka T. Excitatory effects of glucocorticoids on neuronal activity in the medial vestibular nucleus-mediation by glucocorticoid receptor on the membrane. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 1994;97(5):855-67.
165. Jaffrey SR, Erdjument-Bromage H, Ferris CD, Tempst P, Snyder SH. Protein S-nitrosylation: a physiological signal for neuronal nitric oxide. Nature Cell Biol 2001;3:193-7.
166. Darrat I, Ahmad N, Seidman K, Seidman MD. Auditory research involving antioxidants. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007;15:358-63.
167. Sha SH, Schacht J. Prevention of aminoglycoside induce hearing loss. Keio J Med 1997;46:115-9.



## 4. HISTOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Saumil N. Merchant, Joe C. Adams

### INTRODUCCIÓN

En 1861, Prosper describió un síndrome consistente en ruidos en la cabeza, acompañados de disminución de la audición y ataques intermitentes de vértigo, marcha inestable y caídas. Los síntomas se asociaban con náuseas, vómitos y síncope<sup>1</sup>. La esencia de la hipótesis de Ménière fue que la asociación de síntomas auditivos y vestibulares sugería que el oído era la localización anatómica de la enfermedad, en contraste con la idea previa que se atribuía al sistema nervioso central (SNC). Por extensión de los experimentos de Flourens en palomas<sup>2</sup>, los conductos semicirculares fueron el sitio atribuido para la lesión. En 1938, Yamakawa en Japón<sup>3</sup> y Hallpike y Cairns en Inglaterra<sup>4</sup> describieron de forma independiente el hallazgo del hidrops endolinfático (HE) en huesos temporales de pacientes con síndrome de Ménière. Hallpike y Cairns mantenían que el HE era una entidad anatómica mórbida esencial de una enfermedad específica del laberinto. Otros investigadores describieron hallazgos parecidos en huesos temporales en la década siguiente<sup>5-9</sup>. El HE observado en huesos temporales se describió como idiopático y no se consideró un hallazgo casual. La identificación de la lesión patológica (HE) permite que el síndrome se denomine enfermedad de Ménière (EM).

Este capítulo revisa la histopatología de la EM en humanos y algunas consideraciones sobre la fisiopatología de la enfermedad, y describe los modelos animales que tienen relevancia para la comprensión de la enfermedad.

### HISTOPATOLOGÍA

Las pruebas disponibles indican que los síntomas de la EM se originan en el oído interno y no en el VIII par craneal,

el tronco cerebral u otras partes del SNC<sup>10</sup>. Esto se basa en la observación de que la laberintectomía produce un cese inmediato de los episodios de vértigo, y los estudios histopatológicos han demostrado HE y otros cambios patológicos en el oído interno (véase más adelante). Además, no se han encontrado cambios patológicos discernibles post mórtem en el SNC que pudiesen explicar los síntomas en cuatro casos con EM.

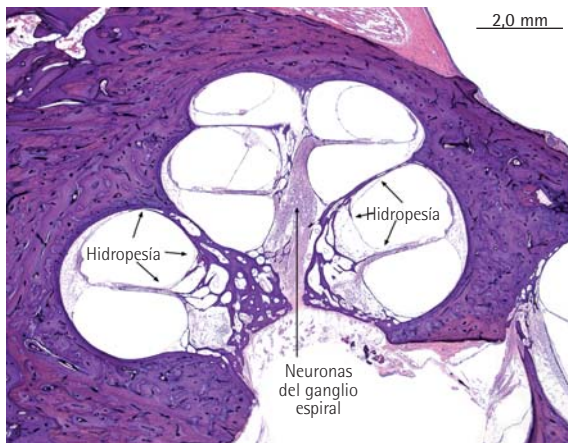
### Hidrops endolinfático

El HE es un hallazgo consistente en la EM<sup>3-9,11</sup> (figuras 1 y 2). El hidrops afecta principalmente el conducto coclear y el sáculo, pero puede afectar el utrículo y las ampollas de los conductos semicirculares. Este hidrops es aparentemente idiopático y no se observa patología en los huesos temporales. Esto permite diferenciar el HE observado en la EM de otras situaciones que provocan un daño al oído, como displasia tipo Mondini, trauma quirúrgico, fractura de hueso temporal, laberintitis o sífilis. Las paredes del laberinto membranoso pueden presentar áreas de adelgazamiento, extrusión y rupturas. En el HE grave se observa la distorsión e incluso el colapso de las paredes de las ampollas, el utrículo y el conducto coclear. En algunos casos se han descrito estructuras papilares de significado incierto en el interior del ductus reuniens<sup>12</sup>.

### Fibrosis vestibular

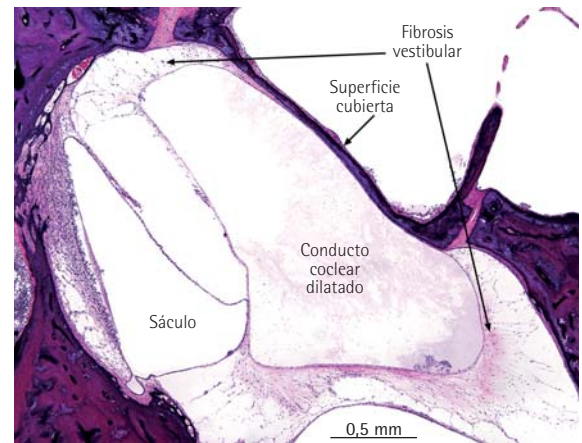
La proliferación del tejido fibroso en el vestíbulo se observa con frecuencia (figura 3) y produce unas bandas de tejido fibroso bajo la superficie de la platina y el utrículo. Se piensa que este fenómeno es el responsable del signo de





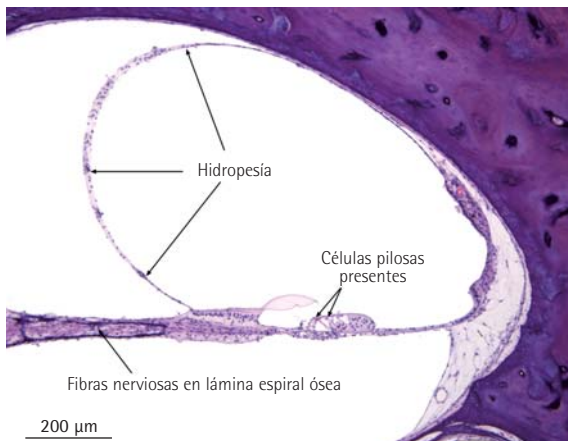
Sección de la cóclea de un varón de 71 años. Tenía EM desde los 60 años. Existe un HE difuso en todas las espiras de la cóclea. Destaca que exista una población buena de neuronas del ganglio espiral (neuronas cocleares), similar a la esperable para su edad.

Figura 1



Fibrosis vestibular en un varón de 69 años. El hueso temporal mostró una dilatación del conducto coclear con herniación en el vestíbulo que establecía contacto con la superficie interna de la platina. Existe una proliferación del tejido conjuntivo en el vestíbulo (fibrosis vestibular), alrededor del conducto coclear hídrico.

Figura 3



Visión aumentada de la espira media superior del mismo paciente mostrado en la figura 1. El órgano de Corti parece normal. La membrana tectoria y el limbus espiral parecen normales. Existe una apariencia normal para las fibras nerviosas en la lámina espiral ósea.

Figura 2

Hennebert positivo (un signo de la fístula «sin fístula»), que se observa en el 30% de los oídos con EM<sup>13</sup>.

### Lesiones en las células sensoriales

En la mayoría de los casos de EM no existe una pérdida significativa de células ciliadas sensoriales en la cóclea<sup>11</sup>, como

se observa con microscopía electrónica. En algunos pacientes con enfermedad avanzada se observan alteraciones permanentes morfológicas con microscopía óptica, como la pérdida de células ciliadas, atrofia de las células de soporte del órgano de Corti y distorsión y atrofia de la membrana tectoria<sup>11</sup>. Empleando microscopía electrónica, Kimura et al.<sup>14</sup> y Nadol y Thornton<sup>15</sup> describieron la existencia de cambios patológicos significativos entre las células ciliadas supervivientes de la cóclea, como fusión de los cilios, extrusión de cuerpos cuticulares y desplazamiento de algunas células ciliadas con pérdida de contacto con la placa cuticular.

La etiología de la hipoacusia, especialmente de la hipoacusia fluctuante, no es conocida. Debido a la falta generalizada de lesiones en las células ciliadas sensoriales, se supone que el HE es el responsable de la hipoacusia. Sin embargo, esto es sólo una hipótesis y no existen pruebas que la soporten.

Las células sensoriales vestibulares se localizan en las crestas ampulares y en las máculas<sup>11,16</sup>. Un análisis cuantitativo de la densidad de células ciliadas en los órganos vestibulares utilizando óptica de Nomarski demuestra que la densi-

dad de las células tipo I se encuentra dentro del rango normal, pero existe una disminución de las células ciliadas tipo II para las tres crestas ampulares y ambas máculas<sup>17</sup>.

### Lesiones en las neuronas

El recuento de neuronas en el ganglio espiral es normal en la mayoría de los pacientes con EM<sup>11</sup>. En el 10% de los huesos temporales existe una pérdida aislada de neuronas cocleares en el ápex<sup>11</sup>. La pérdida de fibras nerviosas en la lámina espiral ósea también ha sido descrita<sup>18</sup>. A nivel ultraestructural, Nadol y Thornton (1987) encontraron una disminución significativa del número de terminaciones nerviosas aferentes y sinapsis aferentes en la base de las células ciliadas externas e internas en el lado afecto en un caso de EM unilateral. Por otra parte, el recuento de células del ganglio de Scarpa ha sido descrito como normal<sup>16</sup> o con una pérdida significativa<sup>17</sup>.

### Saco endolinfático y acueducto vestibular

Hallpike y Cairns<sup>4</sup> observaron una disminución de la cantidad de tejido conjuntivo alrededor del saco endolinfático en la EM. Sin embargo, este hallazgo no es exclusivo de la EM y también se ha descrito en huesos temporales normales. Desde entonces, muchos investigadores han descrito cambios patológicos, como hipoplasia del acueducto vestibular<sup>19-21</sup>, hipoplasia del saco endolinfático<sup>21</sup>, disminución de la vascularización del sáculo<sup>20</sup> y fibrosis perisacular<sup>20</sup>, en casos de EM. Sin embargo, otros estudios han demostrado que esos hallazgos no son una característica consistente a la EM<sup>22-25</sup>.

### HIDROPS ENDOLINFÁTICO Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

Un gran número de factores se han propuesto para el desarrollo del HE. Entre éstos, se encuentran un aumento de la producción de endolinfa, una disminución de la absorción de la endolinfa por el saco endolinfático, un desajuste iónico, alteraciones genéticas, una infección viral, una disfunción autonómica, factores dietéticos, reacciones autoinmunes, irregularidades vasculares o respuestas alérgicas<sup>26</sup>. Como el hidrops es la única anomalía patológica observa-

da con microscopia óptica, se ha articulado un dogma central para explicar la fisiopatología de la EM: aunque existen muchos factores etiológicos que pueden desencadenar el hidrops, es el hidrops el que genera los síntomas de la EM<sup>26</sup> (figura 4).

Sin embargo, este dogma central no ha sido demostrado de forma concluyente. Si el dogma central fuese cierto, entonces cada caso de síndrome de Ménière debería tener HE y cada caso de hidrops debería tener síntomas clínicos, salvo que la cadena de acontecimientos neurales se interrumpa<sup>26</sup>. Dos estudios realizados en nuestro laboratorio investigaron la relación entre hidrops y síntomas de Ménière<sup>27,28</sup>. Ambos demuestran: a) el HE coclear se asocia invariablemente con hipoacusia neurosensorial, pero no necesariamente con una hipoacusia fluctuante o un patrón de baja frecuencia; b) el hidrops coclear o vestibular no se asocia necesariamente con una historia de vértigo recurrente. Los resultados de ambos estudios no son consistentes con el dogma central del hidrops como vía común final para la producción de síntomas en la EM. Estos estudios son más consistentes con que el hidrops es un marcador de una alteración de la homeostasis del laberinto, donde un factor desconocido produce los síntomas del síndrome de Ménière y el HE (figura 5).

Existen casos publicados con hidrops asintomáticos<sup>29-32</sup>, así como casos con diagnóstico de EM a lo largo de su vida

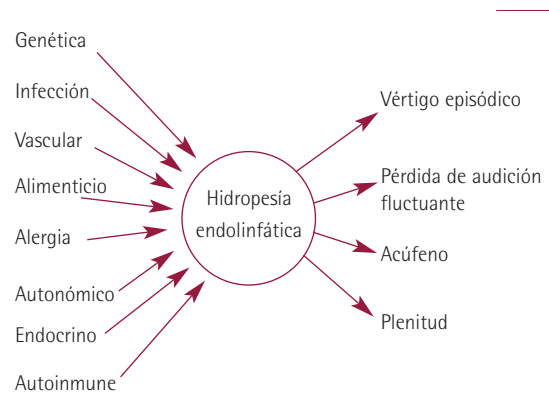


Figura 4 Dogma central para la EM propuesto por Kiang (1989): diversos factores etiológicos pueden conducir al desarrollo del HE, que provoca los síntomas clínicos.



Modificación del dogma central para la EM: muchos factores etiológicos posibles producen alteraciones de la homeostasis dentro del laberinto que provocan síntomas clínicos e HE. En otras palabras, el hidrops podría ser considerado un marcador histológico de la EM, más que el responsable de sus síntomas.

Figura 5

sin confirmación histológica del hidrops<sup>24,31,33-36</sup>. Estos casos también cuestionan la validez del dogma central. Por otra parte, otros autores también han cuestionado el papel central del hidrops en la fisiopatología de los síntomas de la EM<sup>37,38</sup>.

Una forma directa de confirmar el dogma central sería la visualización del espacio endolinfático en pacientes mediante técnicas de imagen<sup>26</sup>. De hecho, las imágenes de resonancia magnética se han utilizado para diagnosticar el hidrops *in vivo* en cobayas<sup>28,38</sup> y más recientemente en pacientes con EM<sup>39</sup>. Estos estudios demuestran el potencial de las imágenes *in vivo* para realizar una evaluación sistemática de los acontecimientos dinámicos a lo largo del tiempo en individuos con y sin EM.

## MODELOS ANIMALES

No existen pruebas de que la EM exista en otra especie que no sea el hombre. Además, la inducción experimental del HE ha sido desarrollada como un intento de reproducir esta situación en animales. Existe una variedad amplia de agresiones sobre el oído interno capaces de provocar hidrops<sup>40</sup>, como el trauma acústico, los ultrasonidos, la otitis media, la laberintectomía, la fenestración del conducto semicircular y la cirugía del estribo. El modelo animal más utili-

zado es la obliteración del conducto endolinfático en la cobaya, descrita por Kimura y Schuknecht en 1965<sup>41</sup>.

El hidrops comienza a desarrollarse a los pocos días tras la obliteración del conducto endolinfático de la cobaya, y se observa de forma consistente a la semana de la intervención<sup>40-42</sup>. Las cobayas con hidrops no presentan signos de trastorno vestibular recurrente. Aunque tienen alteraciones en el umbral auditivo<sup>40-41</sup>, la hipoacusia fluctuante de baja frecuencia no ha sido bien documentada. Los estudios con microscopía electrónica han revelado una degeneración parcial de las células ciliadas, la estría vascular y las neuronas, sobre todo en la espira apical, pero esto no es suficiente para explicar los cambios en los umbrales auditivos<sup>40,43</sup>, un hallazgo parecido a las observaciones de los huesos temporales humanos.

Aunque se supone que el hidrops es el resultado del bloqueo del flujo longitudinal de la endolinfa desde la cóclea hasta el saco endolinfático<sup>11,41</sup>, las medidas de la tasa de flujo endolinfático en la cobaya muestran que la tasa de flujo longitudinal es pequeña para justificar su desarrollo<sup>44,45</sup>. Además, el mecanismo que produce el hidrops después del bloqueo del saco endolinfático no está claro. Asimismo, la causa de los cambios auditivos en animales con hidrops es incierta y se atribuye al desarrollo del mismo<sup>11,40</sup>.

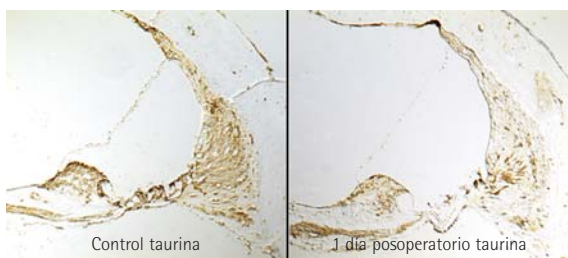
Los estudios de Ichimiya et al.<sup>46</sup> y Nadol et al.<sup>13</sup> en cobayas demostraron cambios ultraestructurales y citoquímicos en las células ciliadas, las neuronas cocleares y el ligamento espiral. La conclusión de estas investigaciones era que los fibrocitos tipo I del ligamento espiral eran las células cocleares más gravemente afectadas, aunque los fibrocitos tipo II también estaban afectados en animales con una supervivencia más prolongada. Sin embargo, lo que no se podía determinar es qué sucede primero: los cambios citopatológicos o el hidrops, lo que nos lleva a cuestionar si el hidrops induce las anomalías observadas o viceversa. Recientemente, Shinomori et al.<sup>47</sup> ampliaron estos hallazgos al demostrar que las alteraciones de los fibrocitos y otras células no sensoriales ocurrían *antes* que la inducción del hidrops. En estos experimentos, Shinomori et al. bloquearon el conducto endolinfático para inducir el hidrops en 22 co-

bayas y estudiaron la citoquímica del oído interno a diferentes tiempos de supervivencia postoperatorios (un día a tres meses). El hallazgo más interesante fue que existían cambios en la citoquímica de los fibrocitos tipo I y tipo II, así como en otras células epiteliales no sensoriales al día siguiente de la cirugía, antes de que se desarrollase el hidrops. Mediante inmunohistoquímica, los fibrocitos tipo I mostraron un aumento de la expresión para el cotransportador  $\text{NaK}_2\text{Cl}$  (NKCC1), además de una disminución de la tinción para taurina (figura 6) y la cinasa C-Jun-N-terminal (JNK).

Estos resultados son interesantes porque los fibrocitos del ligamento espiral, que contienen uniones tipo hendidura, tienen un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis en la cóclea<sup>48,49</sup>. NKCC1 está implicado en la regulación del volumen celular en respuesta al estrés osmótico<sup>50</sup>. Taurina es un aminoácido que funciona como osmolito<sup>51</sup>, y JNK es una cinasa que desempeña un papel clave en muchas formas de respuestas celulares al estrés<sup>52</sup>. La inmunohistoquímica con aumento de tinción para NKCC1 y la disminución de taurina del trabajo de Shinomori et al. sugieren que los fibrocitos tipo I sufren estrés osmótico y que los cambios citoquímicos reflejan mecanismos compensatorios para la regulación del volumen celular. La disminución de la tinción para JNK indica que los fibrocitos se encuentran

bajo estrés, probablemente debido a cambios en las condiciones perilinfáticas provocadas por el procedimiento quirúrgico. El tejido conjuntivo alrededor del conducto endolinfático está en contacto con los espacios perilinfáticos de los órganos coclear y vestibular<sup>53</sup>. Se supone que la obstrucción del conducto endolinfático altera la citoquímica de la perilinfa (de alguna forma desconocida), lo que resulta en estrés celular y disfunción de los fibrocitos del ligamento espiral. Por tanto, la obstrucción podría haber interferido con la circulación de los iones  $\text{K}^+$  y provocar un desajuste osmótico y la expansión del compartimento endolinfático. En consecuencia, estos hallazgos sugieren que el hidrops es el resultado (más que la causa) de un trastorno de la homeostasis coclear. Otra prueba que demuestra que el desajuste iónico del tejido no estrial produce un HE es el ratón transgénico con ausencia del gen de la pendrina, un transportador de aniones que se expresa en las células epiteliales no sensoriales en todo el laberinto<sup>54</sup>. Estos ratones desarrollan hidrops endolinfático<sup>55</sup>.

En la práctica se ha considerado que el HE es un fenómeno debido a una producción excesiva de endolinfa respecto a su reabsorción<sup>11</sup>. Este marco conceptual ha contribuido a perpetuar un concepto equivocado sobre la etiología del hidrops, pues el volumen de fluido en el laberinto óseo permanece constante<sup>45</sup>. Los cambios en el volumen de los compartimentos perilinfático y endolinfático son una respuesta al gradiente osmótico entre compartimentos. En la cóclea, el mayor potencial conocido para la creación del gradiente osmótico anormal es el flujo de iones  $\text{K}^+$  al compartimento endolinfático desde la estría vascular, que refleja la circulación que mantiene el potencial endolinfático<sup>45</sup>. Este flujo es continuo e independiente de los niveles de actividad provocados por el sonido de las células sensoriales<sup>56</sup>. Para que la presión osmótica se mantenga constante en la presencia de este flujo de entrada de iones  $\text{K}^+$ , debe existir un flujo de salida igual desde la escala media a través de una vía de retorno. Zidanic y Brownell<sup>56</sup> midieron el flujo circulante en la cóclea y concluyeron que la vía de retorno de iones  $\text{K}^+$  debía incluir células sensoriales y no sensoriales, tanto en la membrana basilar como en la membrana de Reissner. Chiba y Marcus<sup>57</sup> describieron una vía de retorno potencial de  $\text{K}^+$  a través de las células de la



Modelo de hidrops en la cobaya. Los cortes cocleares fueron inmunoteñidos para taurina, un aminoácido utilizado por las células como osmolito. La figura de la izquierda presenta una sección de un oído de control. Obsérvese el marcado aumentado para taurina dentro del ligamento espiral. La figura de la derecha muestra la sección de la cóclea de la cobaya un día después de la oclusión del conducto endolinfático. La membrana de Reissner se encuentra en posición normal, y el hidrops no se ha desarrollado. Existe una disminución importante de la tinción para taurina dentro de la cóclea, especialmente dentro del ligamento espiral.

región debajo de la prominencia espiral, una vía que podría no haber sido bien documentada con la técnica de Zidanic y Brownell<sup>56</sup>. La localización de uniones en hendidura, la barrera de las uniones estrechas y las especializaciones para la captación de iones llevó a Kikuchi et al. a proponer que los fibrocitos tipo II son el lugar más importante para la reabsorción de  $K^+$  desde el espacio perilinfático en su vuelta a la estría vascular<sup>48</sup>. Los fibrocitos tipo I son parte de esa vía de retorno. Los resultados de los estudios de Ichimiya et al.<sup>46</sup> y Nadol et al.<sup>13</sup> indican que los fibrocitos del ligamento espiral y otras células están muy alterados en la cobaya con hidrops. Además, los estudios de Shinomori et al.<sup>47</sup> muestran que los fibrocitos tipo I y otras células están afectados antes del comienzo del hidrops, lo que indica que la patología del ligamento espiral no es producida por el hidrops. Evidentemente, hay mucho por clarificar en

los cambios citológicos subyacentes que conducen al hidrops. El punto clave es que existe la necesidad de investigar las bases celulares y moleculares de los síntomas de la EM, porque el hidrops *per se* no es la causa. Además, las estrategias terapéuticas cuyo objetivo es la reducción del hidrops (tales como la descompresión del saco endolinfático o la saculotomía) no permiten controlar la enfermedad. Un conocimiento mejor de la enfermedad a nivel celular podría descubrir dianas para nuevos tratamientos.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos que nuestra labor haya sido financiada en parte por una beca NIH 1U24DC008559. Asimismo, agradecemos al Sr. Axel Eliassen y al Sr. Lakshmi Mittal que hayan financiado nuestro trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ménière P. Sur une forme de surdit  grave dépendant d'une lésion de l'oreille interne. *Gaz Med de Paris* 1861;16:29.
2. Flourens MJP. Expériences sur les canaux semi circulaires de l'oreille. *Mém Acad de Sci* 1830;9:455-77.
3. Yamakawa K. Uber die pathologisch Veranderung bei einem Ménière-Kranken. *J Otorhinolaryng Soc Japan* 1938;4:2310-2.
4. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laryngol Otol* 1938;53:625-55.
5. Lindsay JR. Labyrinthine dropsy and Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 1942;35:853-67.
6. Altmann F, Fowler EP Jr. Histological findings in Ménière's symptom complex. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1943;52:52-80.
7. Cawthorne T. Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1947;56:18-38.
8. Day KM, Lindsay JR. Hydrops of the labyrinth. Case report: coagulation operation, clinical course and histopathology. *Laryngoscope* 1949;59:213-27.
9. Nager FR. Zur Histopathologie des Ohrschwindels. *Pract Oto-Rhino-Laryngol* 1949;11:360-77.
10. Thomsen J, Schroder H, Klinken L, Jorgensen MB. Ménière's disease: peripheral or central origin. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1984;406:46-51.
11. Schuknecht HF. Pathology of the ear. 2nd edition. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 672.
12. Schuknecht HF. In: Pathology of the Ear. Harvard University Press, Cambridge; 1974. p. 453-65.
13. Nadol JB Jr, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;519:47-59.
14. Kimura RS, Ota CY, Schuknecht HF, Takahashi T. Electron microscopic observations in bilateral Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85:791-801.
15. Nadol JB, Thornton AR. Ultrastructural findings in a case of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:449-54.
16. Richter E. Quantitative study of Scarpa's ganglion and vestibular sense organs in endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:121-5.
17. Tsuji K, Velasquez L, Rauch SD, Glynn B, Wall C, Merchant SN. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. 4. Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(181):26-31.
18. Spoenclin H, Balle V, Bock G, et al. Multicentre evaluation of the temporal bones obtained from a patient with suspected Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;499:1-21.
19. Rizvi SS, Smith LE. Idiopathic endolymphatic hydrops and the vestibular aqueduct. *Ann Otol* 1981;90:77-9.
20. Ikeda M, Sando I. Vascularity of endolymphatic sac in Ménière's disease. A histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1985;94(118):6-10.
21. Hebbbar GK, Rask-Andersen H, Linthicum FH. Three-dimensional analysis of 61 human endolymphatic ducts and sacs in ears with and without Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:219-25.
22. Yuen SS, Schuknecht HF. Vestibular aqueduct and endolymphatic duct in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 1972;96:553-5.
23. Plantenga KF, Browning GG. The vestibular aqueduct and endolymphatic sac and duct in endolymphatic hydrops. *Arch Otolaryngol* 1979;105:546-52.
24. Fraysse BG, Alonso A, House WF. Ménière's disease and endolymphatic hydrops. Clinical-histopathological correlations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:2-22.
25. Wackym PA, Linthicum FH, Ward PH, House WF, Micevych PE, Bagger-Sjoberg D. Re-evaluation of the role of the human endolymphatic sac in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:732-44.
26. Kiang NYS. An auditory physiologist's view of Ménière's syndrome. In: Nadol JB Jr (ed.). Second International Symposium on Ménière's disease. Amsterdam: Kugler and Ghedini; 1989. p. 13-24.
27. Rauch SD, Merchant SN, Thedinger BA. Ménière's syndrome and endolymphatic hydrops: a double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:873-83.
28. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Ménière' syndrome- are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurot* 2005;26:74-81.
29. Schuknecht HF, Gulya AJ. Endolymphatic hydrops- an overview and classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:1-20.
30. Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *Laryngoscope* 1993;103:277-85.
31. Linthicum FH. Histopathology of Ménière's-like conditions. In: Harris JP (ed.). Ménière's Disease Kugler Publications, The Hague, The Netherlands; 1999. p. 53-66.
32. Vasama JP, Linthicum FH Jr. Ménière's disease and endolymphatic hydrops without Ménière's symptoms: temporal bone histopathology. *Acta Otolaryngol* 1999;119:297-301.
33. Arnvig J. Histological findings in a case of Ménière's disease with remarks on the pathologic-anatomic basis of this lesion. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1947;35:453-66.
34. Brunner H. Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1948;62:627-38.

35. Berggren S. Histological investigation of three cases with Ménière's syndrome. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1949;37:30-5.
36. Belal A Jr, Ylikoski J. Pathologic significance of Ménière's symptom complex. A histopathologic and electron microscopic study. *Am J Otolaryngol* 1980;1:275-84.
37. Ruckenstein MJ, Harrison RV. Cochlear pathophysiology in Ménière's disease: a critical appraisal. In: Harris JP (ed.). *Ménière's Disease* Kugler Publications, The Hague, The Netherlands; 1999. p. 195-202.
38. Gacek RR, Gacek MR. Ménière's disease as a manifestation of vestibular ganglionitis. *Am J Otolaryngol* 2001;22:241-50.
39. Niyazov DM, Andrews JC, Strelieff D, Sinha S, Lufkn R. Diagnosis of endolymphatic hydrops in vivo with magnetic resonance imaging. *Otol Et Neurol* 2001;22:813-7.
40. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007;117:415-20.
41. Kimura RS. Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982;3:447-51.
42. Kimura RS, Schuknecht HF. Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract Otorhinolaryngol* 1965;27:343-54.
43. Horner KC. Functional changes associated with experimentally induced endolymphatic hydrops. *Hear Res* 1993;68:1-18.
44. Salt AN, Thalmann R, Marcus DC, et al. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1986;23:141-51.
45. Salt AN. Regulation of endolymphatic fluid volume. *Ann NY Acad Sci* 2001;306-12.
46. Ichimiya I, Adams JC, Kimura RS. Changes in immunostaining of cochleas with experimentally induced endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:457-68.
47. Shinomori Y, Kimura RS, Adams JC. Changes in immunostaining for Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup>-cotransporter 1, taurine and c-Jun N-terminal kinase in experimentally induced endolymphatic hydrops. *ARO Abstr* 2001;24:134.
48. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 1995;191:101-18.
49. Steel KP. The benefits of recycling. *Science* 1999;285:1363-4.
50. Flatman PW. Regulation of Na-K-2Cl cotransport by phosphorylation and protein-protein interactions. *Biochem Biophys Acta* 2002;1566:140-51.
51. Lambert IH. Regulation of the cellular content of the organic osmolyte taurine in mammalian cells. *Neurochem Res* 2004;29:27-63.
52. Barr RK, Bogoyevitch MA. The c-Jun N-terminal protein kinase family of mitogen-activated protein kinases (JNK MAPKs). *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:1047-63.
53. Yeo SW, Gottschlich S, Harris JP, Keithley EM. Antigen diffusion from the perilymphatic space of the cochlea. *Laryngoscope* 1995;105:623-8.
54. Everett LA, Morsli H, Wu DK, Green ED. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (Pds) suggests a key role for pendrin in the inner ear. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9727-32.
55. Everett LA, Belyantseva IA, Noben-Trauth K, Cantos R, Chen A, Thakkar SI, et al. Targeted disruption of mouse Pds provides insight about the inner-ear defects encountered in Pendred syndrome. *Hum Mol Genet* 2001;10:153-61.
56. Zidanic M, Brownell WE. Fine structure of the intracochlear potential field. I. The silent current. *Biophys J* 1990;57:1253-68.
57. Chiba T, Marcus DC. Nonselective cation and BK channels in apical membrane of outer sulcus epithelial cells. *J Membr Biol* 2000;174:167-79.

## 5. ALTERACIONES MOLECULARES EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

José Antonio López Escámez, Chris Heddon, Cliff Megerian, Kumar Alagramam

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) se asocia con hidrops endolinfático (HE) e hipoacusia neurosensorial progresiva. Sin embargo, el tratamiento que reduce el hidrops no es efectivo para prevenir la hipoacusia neurosensorial a largo plazo, principalmente debido a que el mecanismo que induce la hipoacusia es desconocido. Los receptores de glutamato y otros aminoácidos excitatorios (AAE) se encuentran en la cóclea de los mamíferos y se piensa que desempeñan un papel clave tanto en la neurotransmisión aferente como en la lesión inducida por excitotoxicidad cuando los AAE están elevados<sup>1-7</sup>. La excitotoxicidad experimental inducida por glutamato produce hipoacusia neurosensorial<sup>8</sup>, pérdida selectiva de neuronas del ganglio espiral tipo I<sup>9</sup> y lesión de las dendritas radiales de las neuronas aferentes auditivas en la cóclea de animales tratados con glutamato<sup>4,10</sup>. Se han descrito hallazgos similares en la cóclea de pacientes con EM y en modelos animales de hidrops, lo que sugiere que la lesión neuronal es más importante que la lesión del órgano de Corti en la patogénesis de la hipoacusia<sup>11,12</sup>.

Este capítulo se centrará en los mecanismos de excitotoxicidad inducida por glutamato, la generación de óxido nítrico (NO) y radicales libres que culmina en la apoptosis de las neuronas del ganglio espiral.

### EXCITOTOXICIDAD POR GLUTAMATO

La excitotoxicidad por glutamato ha surgido recientemente como un mecanismo crucial en la pérdida de neuronas del ganglio espiral (NGE) en ototoxicidad y por extensión

en la EM<sup>13-15</sup>. La pérdida de NGE es un mecanismo clave en la progresión de la hipoacusia en modelos experimentales y en la EM. La pérdida predominante de NGE tipo I sobre las NGE tipo II se ha demostrado en la ototoxicidad<sup>16</sup>, el trauma sonoro<sup>16</sup>, la sección del nervio cóclea<sup>17</sup> y la EM<sup>11</sup>. Sin embargo, el papel de la toxicidad por glutamato en las neuronas cocleares es relativamente nuevo<sup>15</sup>. Esto se debe a la compleja histología del órgano de Corti, donde muchos tipos celulares adyacentes tienen enormes diferencias estructurales y funcionales. Sin embargo, en modelos cerebrales, el efecto del glutamato sobre los receptores de ácido kaínico (KA),  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazole-4-propionic acid (AMPA) y N-methyl-D-aspartate (NMDA) está bien documentado.

La toxicidad por glutamato se ha implicado en varios procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson, la enfermedad cerebrovascular y la epilepsia, donde una o más agresiones inducen estrés que produce muerte celular<sup>18</sup>. Parece que las alteraciones iónicas asociadas al hidrops llevan al estrés oxidativo en todas las células del órgano de Corti<sup>19,20</sup>. Sin embargo, las NGE que reciben el input de glutamato estarían sujetas a estrés adicional, debido principalmente a la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  inducida por el receptor glutamatérgico, que lleva a la producción de NO por la NO sintetasa neuronal y finalmente la activación de la caspasa 3<sup>13</sup>.

### Receptores AMPA, KA y NMDA en células neuronales

Ante sonidos de baja intensidad (<80 dB SPL), los receptores AMPA son responsables de una respuesta sináptica robusta, rápida y única, necesaria para la transducción de la



información acústica desde las células ciliadas hasta las NGE<sup>21-24</sup>. Los receptores KA desempeñan un papel menor y son responsables de la corriente no sensibilizante de estado estable en la NGE<sup>6,25</sup>. Los receptores NMDA tienen un papel incluso menor en la neurotransmisión. De hecho, Glowatzki y Fuchs<sup>26</sup> emplearon antagonistas de los receptores KA y AMPA para demostrar que los receptores NMDA producen una pequeña respuesta glutamatérgica en la neurotransmisión de las NGE. El receptor NMDA parece tener un papel de soporte en la plasticidad de las NGE<sup>14</sup>. La despolarización de la membrana por el receptor AMPA o la estimulación directa de glutamato pueden inducir la activación del receptor NMDA mediante la eliminación del  $Mg^{2+}$ , que produce un bloqueo fisiológico del receptor, lo que permite que el  $Ca^{2+}$  pase a través del mismo<sup>27,28</sup>. Existen pruebas consistentes que demuestran que la entrada de  $Ca^{2+}$  asociada al receptor NMDA mantiene la vitalidad y la plasticidad de las NGE<sup>14,29,30</sup> mediante la activación de cinasas  $Ca^{2+}$ /calmodulín-dependiente<sup>31</sup>, la producción de factores neurotróficos<sup>32</sup> y la activación de nNOS hasta niveles protectores<sup>33</sup>.

### Excitotoxicidad aguda por receptores AMPA/NMDA

La estimulación sonora aguda a intensidad elevada (>80 dB) es mediada por el receptor NMDA en la dinámica excitatoria<sup>34</sup>. Cuando entra exceso de glutamato en la sinapsis, debido al aumento de su liberación por la célula ciliada o a su captación insuficiente, la estimulación del receptor AMPA sobrepasa la capacidad de la neurona para producir ATP y, además, mantener el gradiente electroquímico.

Adicionalmente, el  $Na^{2+}$ , al entrar por el poro del receptor AMPA, produce una entrada de  $Cl^{-}$  y agua, lo que provoca una hinchazón masiva y rotura de la membrana<sup>14,21,35</sup>. De hecho, se ha sugerido que existen dos estadios en la progresión de la excitotoxicidad inducida por glutamato definidos por: 1) un estadio reversible neuronal de hinchazón con la entrada de iones y agua<sup>14</sup>; 2) otro tardío relacionado con el receptor NMDA y dependiente de  $Ca^{2+}$ , que conduciría a la muerte neuronal.

Como se ha descrito previamente, esta respuesta tardía  $Ca^{2+}$ -dependiente podría ser un intento por parte de la neurona

de alcanzar una adaptación que, adecuadamente modulada, la podría proteger de la excitotoxicidad mediada por el receptor AMPA y prevenir la progresión al segundo estadio. d'Aldin et al.<sup>36</sup> demostraron el efecto protector del receptor NMDA mediante la aplicación de un antagonista NMDA o de perilinfa a la cóclea, seguido de una perfusión de AMPA. El bloqueo de los receptores NMDA mediante el antagonista retrasó la recuperación de las neuronas de la excitotoxicidad aguda por AMPA. En el mismo grupo de experimentos, se demostró que una subunidad clave en la estructura del receptor NMDA aumentaba su expresión en respuesta al trauma, apuntando al efecto protector del receptor.

### Excitotoxicidad crónica por el receptor AMPA/NMDA

En la EM, la excitotoxicidad se produce de forma crónica, no aguda. Los receptores NMDA continúan posiblemente sobreexpresados de forma continua<sup>36</sup>. En consecuencia, los receptores NMDA interactúan más fácilmente con el exceso de glutamato, provocando un incremento prolongado de la entrada de  $Ca^{2+}$  a la célula. Este aumento en la activación del receptor NMDA y la entrada de  $Ca^{2+}$  se acompaña de la pérdida del gradiente electroquímico debido a la excitotoxicidad mediada por el receptor AMPA descrita previamente. La pérdida del gradiente electroquímico hace que el  $Mg^{2+}$  que bloquea el poro del receptor NMDA sea desplazado y permita que entre más  $Ca^{2+}$  libremente a la célula. Si a esto se añaden los trastornos electroquímicos pancocleares y el estrés celular, la magnitud de la agresión a las NGE son remarcables.

El transportador glutamato-aspartato (GLAST) se expresa en las células de soporte y en las terminaciones *glial-like* que rodean la región sináptica de las células ciliadas internas<sup>37</sup>, así como en las células que rodean las NGE en la rata y la cobaya<sup>38,39</sup>. GLAST es el responsable de la eliminación de glutamato de la sinapsis mientras se libera por las células ciliadas internas<sup>37,40</sup>. Anne et al. encontraron un aumento de la expresión de GLAST y nNOS en el HE inducido quirúrgicamente<sup>13</sup>. El aumento de ARNm de GLAST sugiere un incremento de la capacidad para la captación de glutamato de forma crónica<sup>41</sup>. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos de homeostasis pueden responder a un incre-

mento de niveles de glutamato intracelular en el hidrops mediante el aumento de la expresión del transportador de glutamato. Sin embargo, los aumentos continuados de glutamato podrían saturar el sistema, y el incremento de la expresión de GLAST podría ser insuficiente para eliminar su exceso y producir excitotoxicidad mediada por glutamato. Además, la función de GLAST es vulnerable a la presencia de oxidantes y citocinas inflamatorias<sup>42</sup>, dos elementos presentes en el hidrops<sup>19,20,43,44</sup>.

### ÓXIDO NÍTRICO Y FORMAS DE OXÍGENO REACTIVO

De forma similar a otras enfermedades neurodegenerativas asociadas a la toxicidad por NMDA, la producción de formas reactivas de oxígeno, específicamente NO, es un proceso clave en la pérdida de NGE en la EM. La síntesis de NO es catalizada por la NO sintetasa (NOS), de la que existen tres formas: la neuronal (nNOS), la inducible (iNOS) y la endotelial (eNOS). nNOS e iNOS han sido implicadas en la patología relacionada con la EM, aunque nNOS ha sido más claramente vinculada a la excitotoxicidad en la EM y en la neurodegeneración en general como la forma más íntimamente asociada con el receptor NMDA<sup>43,45,46</sup>. Como la entrada de Ca<sup>2+</sup>, la producción excesiva de NO mediante la nNOS vinculada a NMDA en la EM invierte el efecto que en circunstancias normales es un mecanismo de neuroprotección<sup>33</sup>. La nNOS ha sido localizada en la estructura cuticular de las células de Deiters y las células ciliadas internas y externas<sup>47</sup>, y el incremento de niveles de la nNOS en la cóclea podría comprometer la supervivencia de estos tipos celulares.

El NO es el producto de la reacción catalizada por la NOS que convierte la arginina en citrulina y tiene un papel importante en el mantenimiento de la plasticidad y la supervivencia neuronal<sup>33</sup>, así como en el control del consumo de oxígeno intramitocondrial<sup>48</sup>. El NO puede competir con el O<sub>2</sub> por la citocromo oxidasa, una enzima mitocondrial al final de la cadena de transporte de electrones<sup>49,50</sup>. Si los niveles de NO son elevados, esta unión reversible inhibe la acción de la citocromo oxidasa respiratoria de forma similar a la cianida o el monóxido de carbono. Esta inhibición de la respiración oxidativa contribuye a la

formación de aniones superóxido por la mitocondria y disminuye la producción de ATP necesaria para la función normal de una célula ya alterada. La producción excesiva de estos aniones superóxido, en cantidad superior a lo que puede ser eliminado por la superóxido dismutasa y otros mecanismos antioxidantes en la célula, permite al superóxido combinarse con el abundante NO celular. Esta reacción forma un oxidante tóxico, el peroxinitrito<sup>48</sup>, que produce lesiones en el ADN, incluyendo roturas de cadena y rupturas de las membranas mitocondriales por peroxidación lipídica, con la consecuente liberación de citocromo-c<sup>51</sup>.

En el receptor NMDA, la síntesis de NO por la nNOS es dependiente de la formación de complejos Ca<sup>2+</sup>-calmodulín, que son inducidos por la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través del receptor<sup>52</sup>. Este fenómeno parece ser una reacción local, puesto que los acúmulos de Ca<sup>2+</sup> concentrados en otros sitios diferentes al receptor NMDA no parecen provocar la producción de NO de forma tan contundente<sup>53</sup>.

La actividad de nNOS en el receptor NMDA es relevante en la EM, puesto que se ha demostrado que existe un aumento de la expresión de nNOS en el hidrops experimental<sup>13</sup>. En este modelo, la iNOS está aumentada a lo largo de toda la cóclea, incluyendo las NGE, lo que sugiere que ambas enzimas podrían estar implicadas en la síntesis de NO en la EM. Basándose en el incremento de la actividad específica a nivel local por la nNOS y la general inducida por la iNOS en las NGE, podemos concluir que, si existe un aumento de la entrada de Ca<sup>2+</sup> a través del receptor NMDA en la EM, se producirá un aumento concurrente de la síntesis de NO, como se ha demostrado en un modelo animal de EM<sup>13</sup>. Además, si los niveles elevados de NO son tóxicos para la célula, la actividad de la nNOS en el receptor NMDA de las NGE amplifica el inestable clima citotóxico dentro de la cóclea con hidrops, facilitando el inicio de mecanismos apoptóticos intracelulares.

### APOPTOSIS

La apoptosis es un proceso que ocurre para eliminar las células que potencialmente pueden dañar a las células veci-

nas. Es un proceso activo y regulado, que consume energía e implica generalmente la activación de una familia de enzimas específicas, denominadas caspasas. A lo largo del proceso de apoptosis, la membrana celular permanece intacta y la célula se condensa y se elimina, provocando un daño celular mínimo en el tejido a su alrededor<sup>54</sup>.

Algunas evidencias sugieren que la apoptosis es responsable de la disminución de NGE en el HE experimental<sup>13,55</sup>, como se ha descrito en los trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC)<sup>56</sup>. Varios factores se podrían activar ante la depleción del ATP para ejecutar la apoptosis de las NGE en la EM. La activación de estos factores podría ocurrir a nivel de la expresión o postraslacional.

### Factores implicados en la iniciación de la apoptosis

Las neuronas que sufren la pérdida del soporte neurotrófico entran en apoptosis. Las células ciliadas tienen dos tipos de estímulos para mantener la supervivencia de las NGE: factores neurotróficos como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) o la neurotrofina-3, y el impulso primario excitatorio a las NGE. La estimulación eléctrica directa de las NGE deaferentadas *in vitro* con electrodos implantados reduce la pérdida de NGE<sup>32</sup>.

La iniciación de la apoptosis en las NGE podría implicar varios factores, tales como: formación de formas de oxígeno reactivo, niveles de citocinas, privación de factores neurotróficos o aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular.

El aumento de formas de oxígeno reactivo produce estrés oxidativo que puede ser debido a disfunción mitocondrial, a aumento de la expresión de genes reguladores redox o a descenso de la actividad de enzimas antioxidantes y niveles de GSH.

Citocinas como la IL-4 o el IFN-gamma y la IgE fueron investigadas en pacientes con EM, sugiriendo que la alergia podía estar implicada en la patogénesis de EM<sup>57</sup>. El aumento de niveles de citocinas podría activar diferentes vías de apoptosis implicadas en la muerte de neuronas glutamatérgicas.

La privación de diferentes factores neurotróficos, como NGF, BDNF, neurotrofina-3, 4 y 5-, producen apoptosis<sup>58</sup>. Las neurotrofinas, a través de la familia de receptores Trk, activan la cinasa ERK MAP y PKB/Akt, que son señales de supervivencia<sup>59</sup>, y también suprimen la cinasa Jun N-terminal (JNK), una señal proapoptótica<sup>60</sup>.

La homeostasis del Ca<sup>2+</sup> implica la activación de receptores ionotrópicos y metabotrópicos. Los receptores AMPA median la transmisión glutamatérgica ionotrópica, mientras que los receptores NMDA son activados de forma intermitente en situaciones de aumento de la actividad excitatoria<sup>61</sup>. La transmisión del receptor AMPA podría estar sobreactivada en la EM. El receptor NMDA podría estar implicado de forma secundaria en la transmisión sináptica glutamatérgica una vez que la neurona ha sido despolarizada por la activación de los receptores AMPA/kainato. La activación de estos receptores produce un aumento del Ca<sup>2+</sup> intracelular y excitotoxicidad, con la inducción de genes proapoptóticos Ca<sup>2+</sup>-dependientes que producirán la pérdida de NGE.

### Mecanismos de apoptosis en las NGE

#### Vía extrínseca

La vía extrínseca también se denomina vía de muerte mediada por receptor; depende de la activación del dominio de muerte asociado a Fas (FADD)/receptor TNF, receptor asociado al dominio de muerte (TRADD) a través de citocinas como Fas/TNF- $\alpha$ .

Fas Ag/APO-1 es una molécula apoptótica que pertenece a la familia del receptor del factor de crecimiento nervioso/receptor TNF- $\alpha$ . La expresión basal de Fas es tan baja que parece ser no funcional; sin embargo, la expresión inducible de los receptores Fas en el SNC puede causar una lesión directa en neuronas y glía.

Las neuronas, los astrocitos y las células de la glía expresan el ligando Fas (FasL) y el receptor Fas<sup>62</sup>, mientras que la expresión de FasL está restringida al sistema inmune. La expresión de Fas está sobrerregulada por IFN- $\gamma$  en va-

rias líneas celulares o por una combinación de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  en células B humanas, lo que explica el aumento de la actividad citotóxica Fas por estas citocinas. Aunque la patogénesis de la EM es desconocida, el bloqueante de TNF- $\alpha$ , infliximab, se ha utilizado para tratar la hipoacusia neurosensorial autoinmune tanto en pacientes con EM como en modelos experimentales animales de EM<sup>63</sup>. El aumento de citocinas induce la expresión de Fas y el inicio de apoptosis. El Fas soluble (sFas) se relaciona con los niveles de bcl-2 en pacientes con enfermedad autoinmune del oído interno<sup>64</sup>.

Aunque las funciones de sFas no se entienden completamente, éste podría desempeñar un papel en la regulación de las funciones del sistema inmune. La apoptosis en las NGE y en las células del ganglio de Scarpa mediada por el sistema Fas/FasL podría tener un papel en la iniciación de la enfermedad autoinmune del oído interno en un modelo de ratón<sup>64</sup>. Además, la alteración de los niveles de citocinas como TNF- $\alpha$ , el receptor TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 o Fas-FasL y FADD podría contribuir a la activación de la vía intrínseca en el HE.

### Vía intrínseca

La vía apoptótica mediada por la mitocondria implica una secuencia de eventos que incluye alteraciones en el potencial mitocondrial, incremento de formas de oxígeno reactivo y estrés oxidativo, cambios en las proteínas pro y antiapoptóticas, liberación de citocromo-c y, finalmente, la activación de la vía de las caspasas (figura 1).

### Disfunción mitocondrial

Las alteraciones de la producción de energía mitocondrial han sido investigadas en varios trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer o Parkinson<sup>65</sup>, y en problemas cocleares, como la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos o la hipoacusia asociada a la exposición al ruido<sup>66</sup>. En condiciones fisiológicas, la producción regular de O<sub>2</sub>U-, OH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ocurre durante la respiración donde los complejos I y III son neutralizados por el sistema de antioxidantes, tales como el enzima superóxido dismutasa y el glutatión en la mitocondria.

Sin embargo, en condiciones patológicas, se produce una disfunción del complejo I mitocondrial<sup>67</sup>. La inhibición del complejo I aumenta el paso de electrones a través del complejo II, lo que incrementa 5-7 veces las formas de oxígeno reactivo<sup>68</sup>. La disminución de actividad del complejo I mitocondrial provoca una cadena de acontecimientos, como disfunción mitocondrial, depleción de ATP, aumento de formas de oxígeno reactivo, liberación de citocromo-c, activación de caspasa-3 y, finalmente, apoptosis de NGE.

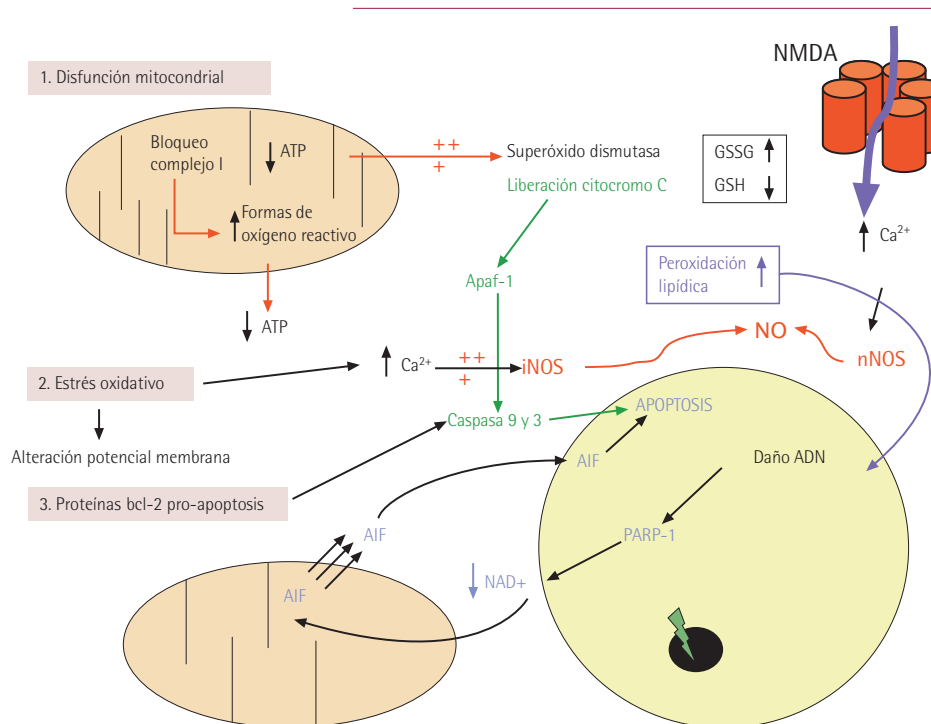
La disminución de la actividad del complejo I mitocondrial favorece la apoptosis neuronal bax-dependiente a través de lesiones oxidativas mitocondriales<sup>69</sup>. Esto aumenta la actividad de superóxido dismutasa y el contenido de malondialdehído y glutatión no reducido (GSSG); mientras que disminuye el glutatión reducido (GSH) favoreciendo la peroxidación lipídica y la lesión del ADN. Esta hipótesis fue la base para un estudio piloto con antioxidantes como la vitamina C o GSH como tratamiento para la EM<sup>70</sup>.

### Estrés oxidativo

El aumento de formas de oxígeno y nitrógeno reactivo debido al desequilibrio entre defensas antioxidantes y prooxidantes se denomina estrés oxidativo. El estrés oxidativo agudo y crónico se ha implicado en varias enfermedades neurodegenerativas<sup>71</sup>. Las neuronas obtienen la mayoría de su energía de la cadena de transporte de electrones de la mitocondria y se alteran si existe una disfunción mitocondrial. El elevado consumo de oxígeno cerebral hace que éste sea más vulnerable al estrés oxidativo. Esta disfunción y la depleción de ATP produce un deterioro del potencial de membrana y de la homeostasis del Ca<sup>2+</sup> que puede iniciar la apoptosis de las NGE.

### Proteínas de la familia bcl-2, liberación de citocromo-c y activación de caspasas

Las proteínas de la familia bcl-2 tienen un papel clave en la apoptosis e incluyen señales intracelulares pro- y antiapoptóticas en neuronas glutamatérgicas<sup>72</sup>. Las proteínas de esta familia son: bcl-2, bcl-xl y bax. Bcl-2 y bcl-xl se localizan en la membrana externa mitocondrial, el retículo endoplasmático y la membrana perinuclear. En con-



Modelo de apoptosis de las neuronas del ganglio espiral. La excitotoxicidad crónica mediada por el receptor NMDA produce un aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, formación de complejos  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulina y activación de nNOS, con producción de NO. Además, el aumento de  $\text{Ca}^{2+}$  induce la expresión de iNOS con síntesis de NO. Este incremento de niveles de NO produce una disfunción mitocondrial, con bloqueo del complejo I de la cadena respiratoria, aumento de formas de oxígeno reactivo y depleción de ATP. El estrés oxidativo libera citocromo-c mitocondrial, que se une a Apaf-1 formando el apoptosoma, con activación de la vía de las caspasas. Otros mecanismos, como el aumento de la peroxidación lipídica, producen lesiones del ADN, que aumentan los requerimientos de proteínas reparadoras del ADN. La enzima PARP-1 produce disminución de  $\text{NAD}^+$  y translocación del factor iniciador de apoptosis (AIF) de la mitocondria al núcleo, favoreciendo también el inicio de apoptosis.

Figura 1

diciones fisiológicas, bax se encuentra como una proteína monomérica en el citosol, aunque en algunas células se sitúa en la periferia de la mitocondria. La expresión de bcl-2 es elevada en el SNC durante el desarrollo, disminuyendo su expresión después del nacimiento; sin embargo, bax se expresa ampliamente en el SNC. La salida del citocromo-c desde la mitocondria es un paso decisivo para iniciar la vía intrínseca<sup>73</sup>. La expresión de proteínas proapoptóticas (translocación de bax y fragmentación de bid para formar t-bid) podría contribuir a la liberación de citocromo-c.

La liberación del citocromo-c de la mitocondria provoca su interacción con factores citosólicos, como los factores

activadores de proteasas de apoptosis (Apaf-1) y caspasas-9. La unión de Apaf-1 al citocromo-c en el citosol produce el reclutamiento de otras moléculas de Apaf-1 y procaspasa-9 para generar un gran complejo denominado apoptosoma. Cuando éste se ensambla, la procaspasa-9 se activa vía autocatalítica como caspasa-9, que se disocia del complejo para activar una cadena enzimática de caspasas, como la caspasa-3 y la deoxirribonucleasa activada por la caspasa (CAD)<sup>74</sup>. En este proceso, la liberación del citocromo-c es crítica porque Apaf-1 no puede unirse a procaspasa-9 en ausencia de citocromo-c, como se ha demostrado en ratones que no tienen el gen<sup>75</sup>. La caspasa-3 activada podría activar las caspasas 6 y 7, y esta última libera CAD, que provoca la fragmentación del ADN.

## Apoptosis de neuronas glutamatérgicas por otras vías

Además de las vías intrínseca y extrínseca, factores de transcripción, diversas cinasas y fosfatasa parecen estar implicadas en la ejecución de la apoptosis (tabla 1). El factor nuclear kappa B (NFkB), las proteínas activadas por mitógeno sensible al estrés (MAP cinasa) como cJun N-terminal cinasa (JNK), la poli(ADPribosa) polimerasa-1 (PARP-1), p38, p53 y calcineurina han sido implicados en la apoptosis inducida por glutamato y el receptor NMDA<sup>76</sup>.

Mecanismos de apoptosis en las neuronas del ganglio espiral

Tabla 1

1. Vía extrínseca: TNF y dominio asociado a Fas
2. Vía intrínseca:
  - Disfunción mitocondrial
  - Estrés oxidativo
  - Proteínas familia bcl-2, liberación de citocromo-c y activación de caspasas
3. Otras vías:
  - Factores de transcripción: NFkB
  - Proteínas de reparación ADN: PARP-1, p53

### Factor nuclear kappa B (NFkB)

NFkB es un factor de transcripción que tiene una gran diversidad en la expresión de las subunidades, la distribución subcelular y la afinidad del complejo activo para unirse de forma específica a determinadas secuencias de ADN, localizadas en regiones reguladoras de diferentes genes<sup>77</sup>. El NFkB neuronal tiene una actividad inducida en los cuerpos neuronales, la sinapsis y las densidades postsinápticas, lo que sugiere que podría ser un mensajero que lleva información sináptica hasta el núcleo<sup>78</sup>. NFkB puede ser activado por antígenos bacterianos/virales, citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1), ésteres de forbol, estrés oxidativo, despolarización, neurotransmisores como glutamato y opioides, NGF y varios estímulos neurotóxicos como glutamato<sup>77</sup>.

Los genes que codifican citocinas inflamatorias (IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, GCSF), quimocinas (MCP-1, IL-8), antígenos de clase I del CMH, iNOS, COX-2, Mn-superóxido dismutasa, APP, p53 y neuropéptidos son regulados por el NFkB<sup>77</sup>. El NFkB aumenta su unión al DNA en la cor-

teza ipsilateral después de una lesión traumática cerebral, isquemia cerebral transitoria, esclerosis múltiple y trastornos neurodegenerativos.

El NFkB es activado por señales inflamatorias y, simultáneamente, activa genes implicados en la inflamación. NFkB representa el punto de convergencia para múltiples vías de información para el inicio o la aceleración de la apoptosis en neuronas glutamatérgicas.

### PARP-1

La poli-(ADP-ribosa)-polimerasa 1 (PARP-1) es una enzima nuclear que contribuye a la muerte neuronal y su supervivencia en condiciones de estrés, y está presente en las NGE. Cuando se activa por una lesión del ADN, PARP-1 utiliza nicotinamida adenina dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) para formar polímeros de ADP-ribosa en proteínas nucleares como ADN ligasas, histonas y sobre sí misma<sup>79</sup>.

Este proceso puede tener al menos tres funciones relevantes en las NGE, dependiendo del grado de lesión del ADN: 1) La formación de cadena poli(ADP-ribosa) en las histonas y sobre las enzimas implicadas en la reparación del ADN previene el intercambio de nucleótidos entre cromátidas hermanas y facilita la reparación de las bases perdidas; 2) la síntesis del polímero puede activar factores de transcripción, como el NFkB, y facilitar la inflamación; y 3) la activación persistente de PARP-1 facilita la muerte neuronal mediante la depleción de NAD<sup>+</sup> y la liberación del factor inductor de apoptosis (AIF) desde la mitocondria.

El gen PARP-1 (MIM 173870) se localiza en el cromosoma 1q42 y consta de 23 exones, con una longitud de 43 kb. El promotor contiene un dinucleótido CA repetido 10-20 veces, que constituye un polimorfismo en la región 5'. Recientemente se ha descrito que los pacientes con EM bilateral tienen alelos más cortos y que los alelos que contienen 17-20 repeticiones son muy poco frecuentes en estos casos. La pérdida de estos alelos más largos en el promotor, que podrían unirse a diversos factores de transcripción, provocaría un descenso de la transcripción de PARP-1, disminuyendo su capacidad para reparar el ADN y facilitando la pérdida de NGE<sup>80</sup>. En consecuencia, PARP-1 pue-

de ser un mediador clave de la pérdida de NGE secundaria a excitotoxicidad mediada por el receptor NMDA y el estrés oxidativo<sup>81</sup>.

La proteína supresora de tumores p53 facilita la apoptosis cuando el ADN no puede ser reparado. La activación de señales de la vía p53 podría ser un mecanismo tardío de apoptosis en el HE, aunque esto aún no ha sido demostrado.

### c-jun N-terminal cinasa (JNK)

JNK es una MAP cinasa con tres isoformas (JNK 1, 2 y 3) y variantes de procesamiento<sup>82</sup>, que regulan la apoptosis neuronal<sup>83</sup>. JNK fosforila factores de transcripción de la familia bcl-2 (bcl-2, bcl-xL, bim y bad) en respuesta a una variedad de estímulos extracelulares. Por ejemplo, la regulación de la apoptosis mediada por TNF- $\alpha$  depende de la activación de JNK que produce t-bid, un fragmento proteolítico de bid. t-bid libera Smac de la mitocondria, y Smac desplaza un inhibidor de la caspasa, c-IAP1, del complejo receptor TNF- $\alpha$ 1, facilitando el inicio de la apoptosis<sup>84</sup>. La función proapoptótica de JNK es mediada por c-Jun, aunque su relevancia para la apoptosis en neuronas glutamatérgicas es desconocida.

En otras neuronas, la proteína c-Jun aumenta sus niveles sustancialmente tras la deprivación de NGF, incluso antes de alcanzar el punto de compromiso de muerte celular, mientras que los niveles de otros miembros de la misma familia no muestran ese aumento<sup>83</sup>. La aplicación de c-jun inhibe el factor de transcripción AP-1, protegiendo a neuronas de la muerte celular producida por la falta de NGF. Sin embargo, la sobreexpresión de c-jun es suficiente para inducir apoptosis en presencia de NGF. Un anticuerpo específico frente a c-jun inhibe la apoptosis después de la deprivación de NGF, lo que indica que la

actividad AP-1 es necesaria para la apoptosis en neuronas simpáticas en ausencia de NGF y sugiere que c-jun tiene un papel clave<sup>85,86</sup>.

La proteína p38 es una proteína-cinasa activada por estrés, que regula la expresión del gen c-jun y la fosforilación de c-jun. Las señales intracelulares generadas por los receptores AMPA activan JNK y p38. Un inhibidor de p38 (SB203580) disminuye la expresión de Fas-L, lo que indica un vínculo con la vía extrínseca en la corteza cerebral<sup>87</sup>. La sobreexpresión del dominio vinculado a JNK (JBD) de la proteína que interacciona con JNK (JIP-1) demostró que JIP-1 y JBD inhiben la fosforilación de c-Jun en neuronas simpáticas y previene la muerte celular después de la deprivación de NGF<sup>88</sup>. Sin embargo, el papel de p38 en las NGE no ha sido investigado.

### Calcineurina

La calcineurina (CaN), también conocida como proteína-fosfatasa 2B, es una proteína ligada a calmodulina (CaM) del grupo de las serín/treonín fosfatasas cerebrales, que es controlada por Ca<sup>2+</sup>/CaM y tiene un papel crítico en la regulación de las señales de Ca<sup>2+</sup> en las respuestas celulares.

CaN tiene una elevada afinidad por el Ca<sup>2+</sup> y puede interactuar directamente con bcl-2, evitando su función antiapoptótica. La ciclosporina A, un inhibidor potente de CaN, puede evitar la apoptosis inducida por glutamato en neuronas<sup>89</sup>. CaN también parece implicada en la apoptosis mediada por TNF- $\alpha$ <sup>90</sup>.

### AGRADECIMIENTOS

El Dr. López Escámez agradece el apoyo científico del Instituto de Salud Carlos III, que ha financiado la investigación mediante el proyecto PI07/0035.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Godfrey DA, Carter JA, Berger SJ, Matschinsky FM. Levels of putative transmitter amino acids in the guinea pig cochlea. *J Histochem Cytochem* 1976;24:468-70.
2. Eybalin M, Pujol R. A radioautographic study of [3H]L-glutamate and [3H]L-glutamine uptake in the guinea-pig cochlea. *Neuroscience* 1983;9:863-71.
3. Altschuler RA, Sheridan CE, Horn JW, Wenthold RJ. Immunocytochemical localization of glutamate immunoreactivity in the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1989;42:167-73.
4. Gil-Loyzaga P, Pujol R. Neurotoxicity of kainic acid in the rat cochlea during early developmental stages. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;248:40-8.
5. Simmons DD, Song C, Giboney P. Kainic acid stimulates uptake of divalent cations in postnatal cochlear neurons. *Neuroreport* 1994;5:1433-7.
6. Ruel J, Chen C, Pujol R, Bobbin RP, Puel JL. AMPA-preferring glutamate receptors in cochlear physiology of adult guinea-pig. *J Physiol* 1999;518:667-80.
7. Duan M, Agerman K, Ernfors P, Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:7597-602.
8. Janssen R, Schweitzer L, Jensen KF. Glutamate neurotoxicity in the developing rat cochlea: physiological and morphological approaches. *Brain Res* 1991;552:255-64.
9. Juiz JM, Rueda J, Merchant JA, Sala ML. The effects of kainic acid on the cochlear ganglion of the rat. *Hear Res* 1989;40:65-74.
10. Pujol R, Lenoir M, Robertson D, Eybalin M, Johnstone BM. Kainic acid selectively alters auditory dendrites connected with cochlear inner hair cells. *Hear Res* 1985;18:145-51.
11. Nadol JB Jr, Thornton AR. Ultrastructural findings in a case of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:449-54.
12. Nadol JB Jr, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;519:47-59.
13. Anne S, Kisley LB, Tajuddin ST, Leahy P, Alagramam KN, Megerian CA. Molecular changes associated with the endolymphatic hydrops model. *Otol Neurotol* 2007;28:834-41.
14. Ruel J, Wang J, Rebillard G, Eybalin M, Lloyd R, Pujol R, Puel JL. Physiology, pharmacology and plasticity at the inner hair cell synaptic complex. *Hear Res* 2007;227:19-27.
15. Steinbach S, Lutz J. Glutamate induces apoptosis in cultured spiral ganglion explants. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:14-9.
16. Spoendlin H. Retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Acta Otolaryngol* 1975;79:266-75.
17. Spoendlin H. Neural connections of the outer haircell system. *Acta Otolaryngol* 1979;87:381-7.
18. Hara MR, Snyder SH. Cell signaling and neuronal death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007;47:117-41.
19. Shinomori Y, Kimura RS, Adams JC. Changes in immunostaining for Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2Cl<sup>-</sup> cotransporter 1, taurine and c-Jun N-terminal kinase in experimentally induced endolymphatic hydrops 2001; In ARO Abstracts. p. 134.
20. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005;26:74-81.
21. Puel JL, Pujol R, Ladrech S, Eybalin M. Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid electrophysiological and neurotoxic effects in the guinea-pig cochlea. *Neuroscience* 1991;45:63-72.
22. Gardner SM, Trussell LO, Oertel D. Time course and permeation of synaptic AMPA receptors in cochlear nuclear neurons correlate with input. *J Neurosci* 1999;19:8721-9.
23. Oertel D. The role of timing in the brain stem auditory nuclei of vertebrates. *Annu Rev Physiol* 1999;61:497-519.
24. Parks TN. The AMPA receptors of auditory neurons. *Hear Res* 2000;147:77-91.
25. Ruel J, Bobbin RP, Vidal D, Pujol R, Puel JL. The selective AMPA receptor antagonist GYKI 53784 blocks action potential generation and excitotoxicity in the guinea pig cochlea. *Neuropharmacology* 2000;39:1959-73.
26. Glowatzki E, Fuchs PA. Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. *Nat Neurosci* 2002;5:85-6
27. Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994;330:613-22.
28. Puel JL. Chemical synaptic transmission in the cochlea. *Prog Neurobiol* 1995;47:449-76.
29. Galli-Resta L, Ensini M, Fusco E, Gravina A, Margheritti B. Afferent spontaneous electrical activity promotes the survival of target cells in the developing retinotectal system of the rat. *J Neurosci* 1993;13:243-50.
30. Balazs R. Trophic effect of glutamate. *Curr Top Med Chem* 2006;6:961-8.
31. Hansen MR, Bok J, Devaiah AK, Zha XM, Green SH. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinases II and IV both promote survival but differ in their effects on axon growth in spiral ganglion neurons. *J Neurosci Res* 2003;72:169-84.
32. Hegarty JL, Kay AR, Green SH. Trophic support of cultured spiral ganglion neurons by depolarization exceeds and is additive with that by neurotrophins or cAMP and requires elevation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> within a set range. *J Neurosci* 1997;17:1959-70.
33. Calabrese V, Mancuso C, Calvani M, Rizzarelli E, Butterfield DA, Stella AM. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:766-75.



34. Pujol R, Puel JL, Eybalin M. Implication of non-NMDA and NMDA receptors in cochlear ischemia. *Neuroreport* 1992;3:299-302.
35. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987;7:369-79.
36. d' Aldin CG, Ruel J, Assié R, Pujol R, Puel JL. Implication of NMDA type glutamate receptors in neural regeneration and neof ormation of synapses alter excitotoxic injury in the guinea pig cochlea. *Int J Dev Neurosci* 1997;15:619-29
37. Furness DN, Lehre KP. Immunocytochemical localization of a high-affinity glutamate-aspartate transporter, GLAST, in the rat and guinea-pig cochlea. *Eur J Neurosci* 1997;9:1961-9.
38. Ottersen OP, Takumi Y, Matsubara A, Landsend AS, Laake JH, Usami S. Molecular organization of a type of peripheral glutamate synapse: the afferent synapses of hair cells in the inner ear. *Prog Neurobiol* 1998;54:127-48.
39. Furness DN, Hulme JA, Lawton DM, Hackney CM. Distribution of the glutamate/aspartate transporter GLAST in relation to the afferent synapses of outer hair cells in the guinea pig cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2002;3:234-47.
40. Rebillard G, Ruel J, Nouvian R, Saleh H, Pujol R, Dehnes Y, Raymond J, Puel JL, Devau G. Glutamate transporters in the guinea-pig cochlea: partial mRNA sequences, cellular expression and functional implications. *Eur J Neurosci* 2003;17:83-92.
41. Ueda Y, Willmore LJ. Sequential changes in glutamate transporter protein levels during Fe(3+)-induced epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2000;39:201-9.
42. Trotti D, Danbolt NC, Volterra A. Glutamate transporters are oxidant-vulnerable: a molecular link between oxidative and excitotoxic neurodegeneration? *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:328-34.
43. Michel O, Hess A, Su J, Bloch W, Stennert E, Addicks K. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the hydropic cochlea of guinea pigs. *Hear Res* 2000;143:23-8.
44. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otol Neurotol* 2002;23:316-22.
45. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:301-7.
46. Soriano FX, Hardingham GE. Compartmentalized NMDA receptor signalling to survival and death. *J Physiol* 2007;584:381-7.
47. Heinrich UR, Maurer J, Mann W. Evidence for a possible NOS back-up system in the Organ of Corti of the guinea pig. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;261:121-8.
48. Pacher P, Beckner JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007;87:315-424.
49. Bolanos JP, Peuchen S, Heales SJ, Land JM, Clark JB. Nitric oxide-mediated inhibition of the mitochondrial respiratory chain in cultured astrocytes. *J Neurochem* 1994;63:910-6.
50. Moncada S, Erusalimsky JD. Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:214-20.
51. Ghafourifar P, Schenk U, Klein SD, Richter C. Mitochondrial nitric-oxide synthase stimulation causes cytochrome c release from isolated mitochondria. Evidence for intramitochondrial peroxynitrite formation. *J Biol Chem* 1999;274:31185-8.
52. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:682-5.
53. Bredt DS. Nitric oxide signaling specificity—the heart of the problem. *J Cell Sci* 2003;116:9-15.
54. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000;407:770-6.
55. Watanabe K, Tomiyama S, Jinnouchi K, Yagi T. Apoptosis in the hydropic cochlea of guinea pigs following immune reaction of the endolymphatic sac: immunohistochemical analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:296-9.
56. Ekshyyan O, Aw TY. Apoptosis: a key in neurodegenerative disorders. *Curr Neurovasc Res* 2004;1:355-71.
57. Keles E, Gödekmerdan A, Kalidaq T, Kayqusuz I, Yalcin S, Cengiz Alpay H, et al. Ménière's disease and allergy: allergens and cytokines. *J Laryngol Otol* 2004;118:688-93.
58. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature* 2000;407:802-9.
59. Datta SR, Brunet A, Greenberg ME. Cellular survival: a play in three Acts. *Genes Dev* 1997;13:2905-27.
60. Lin A, Dibling B. The true face of JNK activation in apoptosis. *Aging Cell* 2002;1:112-6.
61. Urushitani M, Nakamizo T, Inoue R, Sawada H, Kihara T, Honda K, et al. N-methyl-D-aspartate receptor-mediated mitochondrial Ca(2+) overload in acute excitotoxic motor neuron death: a mechanism distinct from chronic neurotoxicity after Ca(2+) influx. *J Neurosci Res* 2001;63:377-87.
62. Choi C, Benveniste NE. Fas ligand/Fas system in the brain: regulator of immune and apoptotic responses. *Brain Res Rev* 2004;44:65-81.
63. Van Wijk F, Staecker H, Keithley E, Lefebvre PP. Local perfusion of the tumor necrosis factor alpha blocker infliximab to the inner ear improves autoimmune neurosensory hearing loss. *Audiol Neurotol* 2006;11:357-65.
64. Chai L, Gao Y, Gu ZY, Ni DF. Apoptosis and apoptosis-related genes in experimental autoimmune inner ear disease. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2005;40:561-5.
65. Orth M, Schapira AH. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2002;40:533-41.
66. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hearing* 2006;27:1-19.
67. Park LC, Albers, DS, Xu H, Lindsay, JG, Beal MF, Gibson GE. Mitochondrial impairment in the cerebellum of the patients with progressive supranuclear palsy. *J Neurosci Res* 2001;66:1028-34.
68. Dykens JA. Isolated cerebral and cerebellar mitochondria produce free radicals when exposed to elevated CA2+ and Na+: implications for neurodegeneration. *J Neurochem* 1994;63:584-91.

69. Perier C, Tieu K, Guegan C, Caspersen C, Jakson-Lewis V, Carelli V, et al. Complex I deficiency primes Bax-dependent neuronal apoptosis through mitochondrial oxidative damage. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2005;102:19126-31.
70. Takumida M, Anniko M, Ohtani M. Radical scavenger for Ménière's disease after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2003;123:697-703.
71. Andersen KJ. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Rev Neurosci* 2004;5:18-25.
72. Dietz GP, Dietz B, Bähr M. Bcl-xl protects cerebellar granule neurons against the late phase, but not against the early phase of glutamate-induced cell death. *Brain Res* 2007;1164:136-41.
73. Lim ML, Lum MG, Hansen TM, Roucou X, Nagley P. On the release of cytochrome c from mitochondria during cell death signalling. *Biomed Sci* 2002;9:488-506.
74. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNAase that degrades DNA during apoptosis and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998;391:43-50.
75. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula SM, Ahmad M, Alnemri ES, Wang X. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91:479-89.
76. Uberti D, Grilli M, Memo M. Contribution of NF-kappaB and p53 in the glutamate-induced apoptosis. *Int J Dev Neurosci* 2000;18:447-54.
77. Grilli M, Memo M. Nuclear factor-kB/Rel proteins. *Biochem Pharmacol* 1999;57:1-7.
78. Meberg PJ, Kinney WR, Valcourt EG, Routtenber GA. Gene expression of the transcription factor NF-kB in hippocampus: regulation by synaptic activity. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;38:179-90.
79. D'Amours D, Desnoyers S, D'Silva I, Poirier GG. Poly(ADP-ribose)ylation reactions in the regulation of nuclear functions. *Biochem J* 1999;342:249-68.
80. López Escámez JA, Moreno A, Bernal M, Pérez-Garrigues H, Santos-Pérez S, Soto-Varela A, et al. Poly (ADP- Ribose) Polymerase-1 (PARP-1) longer alleles spanning the promoter region may confer protection to Bilateral Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2009 (en prensa).
81. Kauppinen TM, Swanson RA. The role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 in CNS disease. *Neuroscience* 2007;145:1267-72.
82. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 2000;103:239-52.
83. Ham J, Eilers A, Whitfield J, Neame SJ, Shah B. c-Jun and the transcriptional control of neuronal apoptosis. *Biochem. Pharmacol* 2000;60:1015-21.
84. Ashe CP, Berry DM. Apoptotic signaling cascades. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Boil. Psychiatry* 2003;27:199-214.
85. Estus S, Zaks WJ, Freeman RS, Gruda M, Bravo R, Johnson Jr EM. Altered gene expression in neurons during programmed cell death: identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis. *J Cell Biol* 1994;127:1717-27.
86. Xia Z, Dickens M, Raingeaud J, Davis RJ, Greenberg ME. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. *Science* 1995;270:1326-31.
87. Segura-Torres JE, Chaparro-Huerta V, Rivera Cervantes MC, Montes-González R, Flores Soto ME, Beas-Zarate C. Neuronal cell death due to glutamate excitotoxicity is mediated by p38 activation in the rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 2006;403:233-8.
88. Eilers A, Whitfield J, Shah B, Spadoni C, Desmond H, Ham J. Direct inhibition of c-Jun N-terminal kinase in sympathetic neurons prevents c-jun promoter activation and NGF withdrawal-induced death. *J Neurochem* 2001;76:1439-54.
89. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Orrenius S, Nicotera P. Calcineurin and mitochondrial function in glutamate-induced neuronal cell death. *FEBS Lett* 1996;94:321-4.
90. Kantrow PS, Gierman LJ, Jaligam RV, Zhang P, Piantadosi AC, Summer Jr RW, et al. Regulation of tumor necrosis factor cytotoxicity by calcineurin. *FEBS Lett* 2000;483:119-24.



## 6. BASES GENÉTICAS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y OTROS TRASTORNOS AUDIOVESTIBULARES

Joanna C. Jen

Los trastornos familiares sugieren una predisposición genética. Los avances recientes en las técnicas de análisis genético permiten la caracterización de loci de susceptibilidad en estudios poblacionales de rasgos poligénicos complejos, además de las estrategias tradicionales que permiten definir rasgos monogénicos simples, que son poco frecuentes. De hecho, el estudio de los síndromes de hipoacusia familiares ha permitido la identificación de genes de importancia crítica para la cóclea, aumentando de forma considerable el conocimiento de la biología de la audición.

En este contexto, la investigación sobre los trastornos audiovestibulares que presenta como la enfermedad de Ménière (EM) ha sido menor, debido posiblemente a la variabilidad de los síntomas vestibulares y al desafío diagnóstico que suponen, ya que requieren una exploración instrumental sofisticada que sólo está disponible en los grandes centros académicos.

El estudio de los trastornos vestibulares familiares proporcionará información para aumentar nuestro conocimiento del desarrollo vestibular, la degeneración, la estructura y la función del sistema vestibular, y nos ayudará a desarrollar un tratamiento efectivo para el vértigo recurrente.

### HIPOACUSIA FAMILIAR CON VESTIBULOPATÍA ASOCIADA

Existen aproximadamente 50 síndromes con hipoacusia con herencia dominante (DFNA). De ellos, solamente dos presentan una vestibulopatía asociada: DFNA9 (con mutación en el gen COCH<sup>1</sup>) y DFNA11 (que presenta mutaciones en el gen MYO7)<sup>2,3</sup>.

En una de las series publicadas, más del 25% de los pacientes con DFNA9 tenían los criterios diagnósticos de la EM<sup>4</sup>. Aunque las mutaciones del gen COCH son una causa relevante de hipoacusia autosómica dominante con trastorno vestibular, estos pacientes raras veces se presentan con vértigo recurrente y las mutaciones parece que tienen una pequeña contribución a la EM esporádica<sup>5</sup>.

### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE FAMILIAR

#### Características clínicas

La EM se caracteriza por episodios de vértigo recurrente y episódico, hipoacusia fluctuante de baja frecuencia y acúfenos. La causa que subyace en la EM es desconocida. La asociación entre la EM y los trastornos autoinmunes ha sido sugerida por algunos autores, que han propuesto que podría ser una enfermedad inmunomediada<sup>6,7</sup>. Parece que existe una asociación potencial entre algunos antígenos HLA y la EM, lo que sugiere que la autoinmunidad podría tener un papel en la patogénesis de la EM<sup>8,9</sup>. La elevada prevalencia de migraña en pacientes con EM es conocida desde hace muchos años, aunque el mecanismo que explica cómo la migraña puede dañar el oído interno y causar EM es controvertido<sup>10-12</sup>. De hecho, la EM se ha atribuido a una canalopatía<sup>13</sup> debido a que sus rasgos se solapan con otras canalopatías neurológicas recurrentes paroxísticas, como la migraña hemipléjica, la ataxia episódica y la parálisis periódica.

La EM es mayoritariamente esporádica, y no se ha descrito la existencia de gemelos monocigóticos con EM. Sin

embargo, la existencia de EM familiar en varios miembros de la misma familia, aunque es poco frecuente, sugiere una predisposición genética al menos en este subgrupo de pacientes<sup>11,14-21</sup>.

## Genética

La transmisión de la EM familiar, si es mendeliana, ha sido atribuida a una herencia autosómica dominante, con una penetrancia reducida del 60%<sup>6-19</sup>. Varios grupos han intentado un análisis de ligamiento y han observado que existe una heterogeneidad genética (como era esperable), como en el caso de los síndromes de hipoacusia genética. Un estudio localizó el locus de la enfermedad en cuatro familias en el cromosoma 14, en la proximidad del gen COCH (DFNA9), aunque no se encontraron mutaciones<sup>19</sup>. El locus de la enfermedad ha sido identificado en el cromosoma 12p12.3 en una familia numerosa de Suecia y varios grupos familiares pequeños<sup>22</sup>, aunque no se han identificado mutaciones patogénicas.

La EM es probablemente un rasgo complejo como la migraña, con la que se encuentra asociada. Se han identificado con éxito las bases genéticas de algunas variantes poco frecuentes de migraña familiar, con fenotipos clínicos claramente definidos. De hecho, la migraña hemipléjica con características cerebelosas, como el nistagmo y la ataxia, presentó fenocopias que permitieron una valoración fenotípica precisa dentro de las familias y la identificación de este síndrome migrañoso, denominado migraña hemipléjica familiar tipo I (FHM1), que es causada por mutaciones en un canal de Ca<sup>2+</sup> voltaje-dependiente neuronal Cav2.1<sup>23</sup>. Aunque las mutaciones en Cav2.1 es una causa poco frecuente de migraña hemipléjica esporádica sin características cerebelosas, la identificación del gen FHM1 reforzó el concepto de la migraña como una canalopatía y facilitó el camino para la identificación posterior de otros genes de migraña: ATP1A2 (codifica una bomba iónica en FHM2)<sup>24</sup> y SCN1A (codifica un canal de Na<sup>+</sup> en FHM3)<sup>25</sup>. Considerando los resultados de estudios en gemelos, las pruebas para una predisposición genética en la migraña común son fuertes. En general, se acepta que la migraña común es un rasgo complejo con varios genes de

susceptibilidad y una interacción compleja con el medio ambiente.

Existen varias descripciones de loci de susceptibilidad para migraña identificados en estudios genómicos poblacionales amplios de asociación<sup>26-30</sup>. Un abordaje similar podría ser útil en la identificación de variantes genéticas comunes que supongan un riesgo aumentado para el desarrollo de EM. Otra alternativa sería la secuenciación masiva de genes candidatos relevantes, que podría conducir a la identificación de variantes genéticas raras que contribuirían a la susceptibilidad a la enfermedad. Para ello, un consenso y la aplicación rigurosa de criterios diagnósticos objetivos para la EM son necesarios en la selección de los casos. La asociación con migraña puede requerir que los grupos controles sean seleccionados entre individuos mayores que nunca hayan tenido manifestaciones de migraña.

Técnicamente, el análisis del ADN de un gran número de individuos y la valoración del significado funcional de las variantes genéticas es un desafío realizable hoy en día.

## VESTIBULOPATÍA BILATERAL FAMILIAR

### Características clínicas

Los pacientes con vestibulopatía bilateral idiopática presentan de forma típica episodios de vértigo de breve duración en la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> década de la vida, seguidos de un desequilibrio insidioso y oscilopsia desencadenada por los movimientos rápidos de la cabeza. No existen cambios asociados en la audición o el déficit neurológicos. La historia del paciente no es sugerente de etiología traumática, autoinmune, vascular, viral o de exposición a antibióticos ototóxicos. Muchos pacientes con vestibulopatía bilateral reúnen los criterios de migraña establecidos por la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS 2004). Han sido descritas varias familias con vestibulopatía bilateral que afecta a varias generaciones<sup>31,32</sup>.

Los síntomas de la vestibulopatía bilateral pueden ser muy sutiles, y algunos individuos están afectados sin apreciarlos. La mayoría de los pacientes refieren episodios de vér-

tigo de forma precoz, aunque algunos sólo manifiestan un desequilibrio leve y una distorsión visual debido a la oscilopsia. Algunos pacientes no pueden conducir por la oscilopsia, y la mayoría de ellos tienen dificultad para conducir por la noche. Es llamativo que dos individuos con vestibulopatía familiar bilateral se ahogaron cuando buceaban en aguas profundas. Si la vestibulopatía ocurre en etapas tempranas de la vida, ésta puede ser compensada por otros síntomas sensoriales, como el somatosensorial y la visión. Por esto, cualquier déficit de visión o sensación periférica puede empeorar el desequilibrio en la vestibulopatía bilateral<sup>33</sup>.

### Genética

De forma análoga a la hipoacusia no sindrómica, la vestibulopatía bilateral hereditaria podría ser un trastorno monogénico, posiblemente con diversos modos de herencia (autosómico dominante o recesivo, ligado al sexo o mitocondrial).

Un estudio describió a dos hermanos y una hermana con vestibulopatía bilateral y audición normal, que presentaban una herencia autosómica recesiva; los padres, asintomáticos, tenían cada uno una gran familia sin ningún

pariente sintomático<sup>34</sup>. Sólo hay un trabajo de un estudio genómico a gran escala en familias con un síndrome de vestibulopatía bilateral autosómico dominante, asociado con migraña y audición normal, que sugiere un ligamiento al cromosoma 6<sup>35</sup>. No se encontró en la misma región ninguna familia con vestibulopatía bilateral no asociada a migraña<sup>32</sup>, lo que sugiere heterogeneidad genética<sup>35</sup>.

### CONCLUSIONES

La etiología de la EM y otros trastornos audiovestibulares no es conocida. Aunque no se han identificado mutaciones patogénicas, se han realizado esfuerzos para buscar defectos genéticos en las raras familias en las que múltiples miembros están afectados con un patrón mendeliano.

Puesto que la gran mayoría de pacientes con EM y otros trastornos audiovestibulares parecen esporádicos, sin una clara historia familiar, los estudios poblacionales serán necesarios para buscar los alelos de riesgo comunes y raros que pueden proporcionar pruebas e identificar los genes implicados en la inmunidad innata, la susceptibilidad a patógenos, el transporte iónico de membrana y otros mecanismos que podrían contribuir a la patología del oído interno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, et al. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20:299-303.
2. Liu XZ, Walsh J, Tamagawa Y, Kitamura K, Nishizawa M, et al. Autosomal dominant non-syndromic deafness caused by a mutation in the myosin VIIA gene. *Nat Genet* 1997;17:268-9.
3. Tamagawa Y, Ishikawa K, Ishida T, Kitamura K, Makino S, et al. Phenotype of DFNA11: a nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. *Laryngoscope* 2002;112:292-7.
4. Fransen E, Verstreken M, Verhagen WI, Wuyts FL, Huygen PL, et al. High prevalence of symptoms of Ménière's disease in three families with a mutation in the COCH gene. *Hum Mol Genet* 1999;8:1425-9.
5. Sánchez E, López Escámez JA, López-Nevot MA, López-Nevot A, Cortés R, et al. Absence of COCH mutations in patients with Ménière disease. *Eur J Hum Genet* 2004;12:75-8.
6. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, et al. On genetic and environmental factors in Ménière's disease. *Am J Otol* 1994;15:35-9.
7. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, et al. Possible association between thyroid autoimmunity and Ménière's disease. *Clin Exp Immunol* 2008;152:28-32.
8. Xenellis J, Morrison AW, McClowskey D, Festenstein H. HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1986;100:21-4.
9. López Escámez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Pérez-Garrigues H, et al. HLA-DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol* 2007;28:891-5.
10. Baloh RW, Andrews JC. Migraine and Ménière's Disease, in Ménière's Disease. In: Harris JP (ed.). Kruger Publications: The Hague; 1999. p. 281-9.
11. Oliveira CA, Ferrari I, Messias CI. Occurrence of familial Ménière's syndrome and migraine in Brasilia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:229-36.
12. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, et al. Migraine and Ménière 's disease: is there a link? *Neurology* 2002;59:1700-4.
13. Gates P. Hypothesis: could Ménière's disease be a channelopathy? *Intern Med J* 2005;35:488-9.
14. Brown MR. Ménière's Syndrome. *Arch Neurol Psychiatr* 1941;46:561-5.
15. Bernstein JM. Occurrence of episodic vertigo and hearing loss in families. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965;74:1011-21.
16. Birgerson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Ménière's disease: a genetic investigation. *Am J Otol* 1987;8:323-6.
17. Morrison AW. Anticipation in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1995;109:499-502.
18. Fung K, Xie Y, Hall SF, Lillicrap DP, Taylor SA. Genetic basis of familial Ménière's disease. *J Otolaryngol* 2002;31:1-4.
19. Morrison AW, Johnson KJ. Genetics (molecular biology) and Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:497-516.
20. Frykholm C, Larsen HC, Dahl N, Klar J, Rask-Andersen H, et al. Familial Ménière 's disease in five generations. *Otol Neurotol* 2006;27:681-6.
21. Klockars T, Kentala E. Inheritance of Ménière's disease in the Finnish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:73-7.
22. Klar J, Frykholm C, Friberg U, Dahl N. A Ménière 's disease gene linked to chromosome 12p12.3. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006;141B:463-7.
23. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca2+ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543-52.
24. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na+/K+ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33:192-6.
25. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371-7.
26. Wessman M, Kallela M, Kaunisto MA, Marttila P, Sobel E, et al. A susceptibility locus for migraine with aura, on chromosome 4q24. *Am J Hum Genet* 2002;70:652-62.
27. Nyholt DR, Gillespie NG, Heath AC, Merikangas KR, Duffy DL, et al. Latent class and genetic analysis does not support migraine with aura and migraine without aura as separate entities. *Genet Epidemiol* 2004;26:231-44.
28. Lea RA, Nyholt DR, Curtain RP, Ovcacic M, Sciascia R, et al. A genome-wide scan provides evidence for loci influencing a severe heritable form of common migraine. *Neurogenetics* 2005;6:67-72.
29. Anttila V, Nyholt DR, Kallela M, Arto V, Vepsäläinen S, et al. Consistently replicating locus linked to migraine on 10q22-q23. *Am J Hum Genet* 2008;82:1051-63.
30. Ligthart L, Nyholt DR, Hottenga JJ, Distel MA, Willemsen G, et al. A genome-wide linkage scan provides evidence for both new and previously reported loci influencing common migraine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008.
31. Baloh RW, Jacobson K, Fife T. Familial vestibulopathy: a new dominantly inherited syndrome. *Neurology* 1994;44:20-5.
32. Brantberg K. Familial early-onset progressive vestibulopathy without hearing impairment. *Acta Otolaryngol* 2003;123:713-7.
33. Jen J, Baloh RH, Ishiyama A, Baloh RW. Dejerine-Sottas syndrome and vestibular loss due to a point mutation in the PMP22 gene. *J Neurol Sci* 2005;237:21-4.
34. Verhagen WI, Huygen PL, Horstink MW. Familial congenital vestibular areflexia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:933-5.
35. Jen JC, Wang H, Lee H, Sabatti C, Trent R, et al. Suggestive linkage to chromosome 6q in families with bilateral vestibulopathy. *Neurology* 2004;63:2376-9.

## 7. PAPEL DE LA INMUNIDAD EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

José Ramón García Berrocal, Rafael Ramírez Camacho

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) se caracteriza por síntomas auditivos atribuibles al hidrops endolinfático (HE). Clínicamente, esta entidad, descrita por Prosper Ménière en 1861, presenta en sus estadios iniciales hipoacusia fluctuante, vértigo episódico, acúfenos y presión en un oído. Según avanza la enfermedad, la pérdida auditiva no se normaliza tras las crisis, desarrollándose una hipoacusia neurosensorial progresiva y bilateral en el 30% de los casos.

El HE puede ser idiopático o secundario a traumatismos, infecciones y factores inmunológicos, alérgicos y degenerativos. Así, el término «enfermedad de Ménière» se reserva para el HE idiopático, mientras que el término síndrome de Ménière se emplea en aquellos casos en los que se pueda identificar una causa.

En 1979, McCabe describe una nueva entidad patológica denominada «hipoacusia neurosensorial autoinmune<sup>1</sup>», caracterizada por pérdida auditiva bilateral neurosensorial asimétrica, progresiva y frecuentemente acompañada por una pérdida bilateral de la función vestibular. Desde entonces, diversas patologías cocleovestibulares, como la sordera súbita, la hipoacusia neurosensorial rápidamente progresiva y la EM, han sido objeto de numerosas investigaciones, detectándose en algunos casos una posible implicación del sistema inmune en su etiopatogénesis<sup>2</sup>.

Asimismo, estas alteraciones han sido descritas en varias enfermedades autoinmunes sistémicas, constituyendo la enfermedad inmune secundaria del oído interno (tabla 1).

Enfermedades autoinmunes que pueden afectar al oído interno

Tabla 1

#### ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO

- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Poliarteritis nodosa
- Arteritis de células gigantes
- Granulomatosis de Wegener
- Polimiositis y dermatomiositis
- Enfermedad mixta del tejido conectivo
- Síndrome de Sjögren
- Síndrome de Cogan
- Sarcoidosis
- Amiloidosis
- Enfermedad de Behçet

#### ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

- Alteraciones hemolíticas inmunes adquiridas
- Púrpura trombocitopénica autoinmune

#### ENFERMEDADES ENDOCRINAS Y DE ÓRGANOS ASOCIADOS

- Enfermedad de Hashimoto y enfermedad de Graves
- Anemia perniciosa y gastritis atrófica
- Infertilidad

#### ENFERMEDADES EN ÓRGANOS NO ENDOCRINOS

- Glomerulonefritis
- Miastenia gravis
- Enfermedades desmielinizantes
- Uveítis
- Enfermedades miocárdicas
- Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Cröhn)

La enfermedad primaria del oído interno puede deberse a autoinmunidad o a defensa del huésped frente a infecciones, tumores y toxinas<sup>3</sup>, y representa una respuesta inmune aislada en el interior de los tejidos que constituyen el oído interno. Sin embargo, la enfermedad secundaria del oído inter-



no se produce por efecto directo (autoanticuerpos de otros órganos que reaccionan con antígenos del oído interno) o indirecto (atrapamiento de inmunocomplejos circulantes en la estría vascular, vasos mediomodiolares y perilinfa procedentes del líquido cefalorraquídeo o del torrente circulatorio, y afectación bioquímica y circulatoria por vasculitis), característicos de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

## PERFIL CLÍNICO

La enfermedad inmunomediada del oído interno (EIOI) puede debutar inicialmente como una sordera súbita idiopática. Durante los primeros meses, puede mostrarse clínicamente como una EM, aunque con un curso más agresivo y pudiendo permanecer en este estadio de forma crónica. Esta situación justificaría algunos cuadros clínicos descritos, como el HE diferido, que aparece en un oído tras padecer una parotiditis en el oído contralateral meses o años antes.

Aunque existe un perfil clínico de alto riesgo para padecer una enfermedad inmune primaria del oído interno (edad de comienzo a los 25-50 años, hipoacusia neurosensorial bilateral progresiva inexplicable, progresión rápida de los síntomas durante semanas, examen otoscópico normal y coexistencia de enfermedades autoinmunes sistémicas), la hipoacusia puede aparecer a cualquier edad y en ambos sexos; el comienzo puede ser súbito, uni o bilateral, con síntomas progresivos o fluctuantes, con o sin clínica vestibular. El síntoma vértigo aparece en el 50% de los pacientes y ocurre particularmente en los casos de enfermedad unilateral; los pacientes se quejan de inestabilidad si la enfermedad se encuentra en una fase inicial y ataxia si la enfermedad está avanzada. En algunas series se han descrito pacientes con ausencia de función vestibular bilateral y test inmunológicos anormales, pero con audición normal. Estos pacientes son diagnosticados de enfermedad vestibular inmunomediada, entidad poco frecuente que afecta al órgano vestibular periférico sin extenderse al órgano auditivo.

En conclusión, la mayoría de los pacientes con hidrops autoinmune tienen una enfermedad bilateral. Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, aunque son más frecuentes en la edad media, y afecta sobre todo a mujeres con la sintomatología característica del síndrome de Ménière. Además,

puede existir una enfermedad autoinmune sistémica concomitante de forma ocasional, como artritis reumatoide.

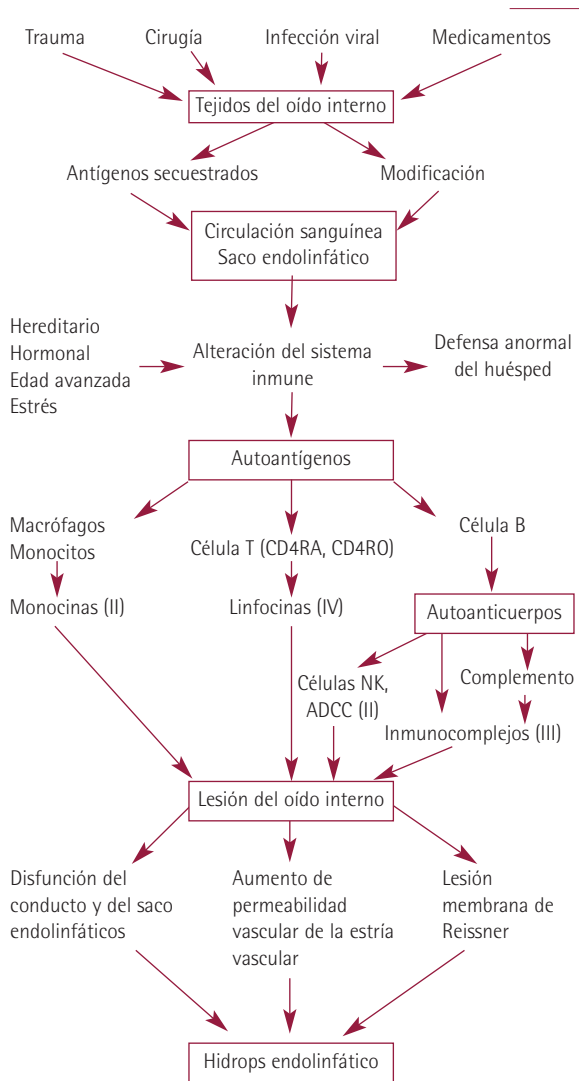
## INMUNOPATOLOGÍA

Aunque inicialmente fueron sugeridas causas inmunológicas y alérgicas, sólo recientemente se ha constatado una evidencia clínica y experimental considerable en la participación de mecanismos inmunológicos (figura 1).

Los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel etiológico en determinadas enfermedades del oído interno<sup>2,4,5</sup>. El laberinto está separado del torrente sanguíneo por una barrera hemato-laberíntica que ayuda a mantener las características iónicas del ambiente coclear. Esta barrera presenta uniones intercelulares estrechas, tipo *tight junctions*, en la estría vascular (superficie endolinfática), así como uniones laxas en el ligamento espiral (superficie perilinfática).

Las inmunoglobulinas están presentes en la perilinfa a una concentración aproximada de 1/1.000 del título presente en el suero, similar a la del líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>6</sup>. Los anticuerpos presentes en la perilinfa permiten la fijación del complemento. El saco endolinfático, rodeado de una rica red de vasos linfáticos, capilares fenestrados y vénulas, contiene IgA secretora, linfocitos y macrófagos, capaces de procesar y presentar antígenos bacterianos o víricos, potenciando la respuesta inmune, atacando directamente a los agentes patógenos o indirectamente a las células infectadas, y produciendo inmunoglobulinas localmente<sup>7</sup>, lo que le caracteriza como un órgano del sistema linfático asociado a mucosas (MALT)<sup>8</sup>. En este sistema existe una recirculación permanente de linfocitos de memoria sensibilizados de uno a otro órgano, habiéndose sugerido el papel del tejido linfoepitelial de la nasofaringe como una posible fuente de células inmunocompetentes para el saco endolinfático<sup>8</sup>.

Aunque el saco endolinfático contiene linfocitos, la cóclea normal no los presenta. El acúmulo de leucocitos y la producción local de inmunoglobulinas en el oído interno depende de la entrada de leucocitos desde el torrente circulatorio, facilitada por la liberación de mediadores de la respuesta inmune, como la interleucina 2 (IL-2), que podrían originarse en



Mecanismo autoinmune sugerido en la EM en el que se incluye el tipo de respuesta inmune entre paréntesis. Modificado de Tomoda, et al. Ménière's disease and autoimmunity: clinical study and survey. Acta Otolaryngol (Stockh) 1993;500:31-4.

Figura 1

el saco endolinfático que expresa molécula de adhesión intercelular-1 o ICAM-1<sup>9</sup>. Esta respuesta activa a las células endoteliales de la vena espiral modiolar (VEM), asumiendo características de vénulas endoteliales altas<sup>10,11</sup> y potenciando la expresión de ICAM-1<sup>12</sup> que recluta leucocitos desde el torrente circulatorio. Los polimorfonucleares que llegan en 10 minutos son seguidos por los macrófagos a las 10 horas y por las células T, B y NK a los 7-9 días, produciendo anticuerpos específicos en una fase tardía<sup>13</sup>. Concomitantemente, se for-

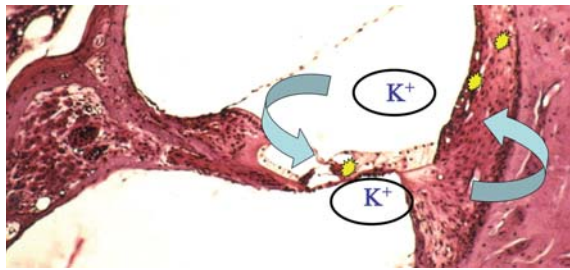
ma una matriz extracelular densa, con una fibrosis importante y neoformación vascular<sup>14</sup> que, por imposibilidad de reabsorción, desencadena una osificación en seis semanas. Así, la respuesta inmune puede provocar una degeneración del órgano de Corti, estría vascular y ganglio espiral<sup>14</sup>.

Como consecuencia del ataque inmunológico, se ha observado una disminución de fibrocitos del ligamento espiral, cuyo subtipo II ha sido relacionado con el transporte activo de K<sup>+</sup>, implicando a esta estructura en la disfunción coclear causada por la introducción de un antígeno en la perilinfa, el cual puede acceder libremente al ligamento espiral. Los anticuerpos séricos también pueden alcanzar el ligamento espiral, desencadenando una reacción antígeno-anticuerpo que alteraría a los fibrocitos, aunque las uniones tipo *tight* entre las células basales de la estría vascular podrían dificultar la penetración del antígeno desde el ligamento espiral. La alteración del transporte de K<sup>+</sup> podría justificar la aparición de un HE. Este transporte también podría verse afectado a nivel de los canales de K<sup>+</sup> de la pared basolateral de las células ciliadas (figura 2).

Las células inmunocompetentes de la circulación sistémica infiltran y proliferan en el saco endolinfático, demostrándose la presencia de células T en la región perisacular de pacientes con EM<sup>15</sup>, al igual que en pacientes con tiroiditis de Hashimoto o pacientes afectados de diabetes mellitus insulín-dependiente.

## PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

A pesar de una definición histopatológica rigurosa, la etiología de la EM, que habitualmente se define como idiopática, debería ser adscrita a una variedad de causas tales como desórdenes en la producción de endolinfa, alteraciones en la homeostasis iónica, enfermedades vasculares, traumatismos, infecciones virales y enfermedades autoinmunes. En este contexto, numerosos datos clínicos y experimentales acumulados en décadas recientes han enfatizado el papel clave del daño inmunomediado en la patogénesis de la EM. La aplicación de pruebas inmunológicas ha permitido detectar la presencia de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos no específicos (ANA) frente a diversos elementos celulares y tisulares (laminina, retículo endoplásmico, sarco-



Microfotografía de sección coclear de cobaya en el que se muestra la recirculación de  $K^+$  a través del órgano de Corti (células de soporte) y de la pared lateral (ligamento espiral y estría vascular).

Figura 2

lema, endotelio vascular, núcleo, mitocondria, músculo liso y músculo estriado), y anticuerpos específicos del oído interno (colágeno tipo II y diversas proteínas cocleares), así como alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos T, que en algunos casos se correlacionan con la actividad, la respuesta al tratamiento esteroideo y el pronóstico.

### Inmunocomplejos circulantes

Brookes encontró que el 55% de los pacientes con EM tenían niveles de inmunocomplejos circulantes significativamente elevados, así como una incidencia elevada de autoanticuerpos<sup>16</sup>. Más recientemente, Derebery et al. encontraron que el 96% de los pacientes con EM mostraban niveles elevados de inmunocomplejos circulantes<sup>17</sup>.

### Complejo mayor de histocompatibilidad/sistema HLA

Las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) presentan los antígenos procesados a las células T CD4+ T. Los genes de clase I y II son altamente polimórficos, y este polimorfismo en los loci de clase II es una característica única del MHC que determina la eficiencia en que las células T CD4+ reconocen un antígeno específico. Por esto, la herencia de los genes del MHC y la expresión de sus antígenos puede influenciar en la susceptibilidad para el desarrollo de enfermedades autoinmunes. La asociación del antígeno de clase I CW7 con la EM ha sido descrita por diversos autores en pacientes ingleses<sup>18,19</sup>, así como con la EI. El alelo HLA-DRB1\*1602 se ha asociado en población japonesa<sup>20</sup>, pero estos resultados no han sido consistentes. Estudios pos-

teriores no han confirmado estos hallazgos en población coreana<sup>21</sup> o española en la EM<sup>22</sup>. Recientemente, se ha descrito una asociación entre el alelo DRB1\*1101 con la EM bilateral en población mediterránea que no se observó en pacientes de origen gallego<sup>23</sup>. Todas estas variaciones de los resultados en el MHC podrían ser explicadas debido a las diferencias étnicas.

En un análisis retrospectivo, Hughes et al.<sup>24</sup> mostraron que los pacientes con test de transformación de linfocitos positivos estaban afectados por EM o presentaban síntomas de HE. Específicamente, encontraron que pacientes con síndrome de Cogan presentaban manifestaciones audiovestibulares similares a las descritas en la EM. Considerando que la histología del hueso temporal frecuentemente mostraba la existencia de un HE, concluyeron que las dos enfermedades compartían un origen inmunomediado.

### Anticuerpos frente a estructuras del oído interno

La presencia de anticuerpos frente a colágeno tipo II, proteína de 68 kD, HSP-70 y ANA de oído interno (anticuerpos antinucleares, factor reumatoide, antimúsculo liso, antiendotelio, anticitoplasma de neutrófilo) permite sospechar la naturaleza autoinmune de la enfermedad. La presencia de vasos fenestrados y el elevado potencial osmótico del saco endolinfático facilitarían el depósito de inmunocomplejos.

Yoo et al.<sup>25</sup> encontraron niveles de anticuerpos contra el colágeno tipo II cuatro veces más elevados en pacientes con EM, comparados con controles normooyentes. Sin embargo, López-González et al. no pudieron demostrar la inmunorreactividad de los linfocitos de pacientes afectados de patología autoinmune de oído interno, incluyendo EM frente al colágeno tipo II<sup>26</sup>. En 2001, Yoo et al.<sup>27</sup> evaluaron la existencia de anticuerpos frente a diversos antígenos del oído interno y observaron una positividad del 91%, confirmando la importancia de las alteraciones inmunes en la patogénesis de la enfermedad. Estos autores fueron capaces de inducir un hidrops experimental mediante la infusión en la cóclea del anticuerpo monoclonal contra el péptido CB 11 del colágeno tipo II<sup>28</sup>. Respecto a la proteína de oído interno de cobaya de 28 kDa, Cheng et al.<sup>29</sup> la han equiparado con los residuos 41 a 60 de la proteína humana raf-1. La proteína de 28 kDa sólo

aparece en la porción membranosa del oído interno y no en la porción neural ni en otros órganos, como cerebro o corazón. Sin embargo, la proteína raf-1 es una proteína tisular no específica y desempeña un papel en la cascada de cinasas que regulan la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular mediante la conducción de señales de transducción entre la membrana celular y el núcleo.

La presencia de anticuerpos IgG frente a la proteína PO (proteína de oído interno de 30 kDa) ha sido observada en el 22% de pacientes con EM, aunque el mismo estudio la detectaba en el 20% de pacientes afectados de sordera súbita y en el 16% de voluntarios sanos<sup>30</sup>. Estos resultados desaconsejan la determinación de IgG específica frente a la proteína PO en los casos estudiados, EM y sordera súbita. Cao et al.<sup>31</sup> identificaron la proteína de 30 kDa como la proteína de la mielina cero, derivada del nervio acústico y el ganglio espiral, habiéndose demostrado similitudes entre la proteína PO y proteínas víricas expresadas por el virus de Epstein-Barr, CMV, varicela-zóster, HIV-I y herpes simple tipo I. Cuando los pacientes se infectan por estos virus, los linfocitos sensibilizados y los anticuerpos generados pueden atacar simultáneamente a los virus y los nervios coclear y vestibular, desencadenando la clínica típica de la EM.

Un 44% de pacientes con EM ha mostrado positividad frente a proteínas de extractos de oído interno de cobaya de pesos moleculares 30, 42 y 68 kDa<sup>32</sup>. La proteína de 42 kDa representa a la  $\beta$ -actina, que se expresa principalmente en las células de soporte, el citoesqueleto apical de las células ciliadas y los estereocilios. Actualmente, se desconoce si los anticuerpos frente a estas dos proteínas (proteína de la mielina y la  $\beta$ -actina) representan un marcador de la enfermedad EM inmunomediada o si pueden desempeñar un papel en la patogénesis de dicha enfermedad.

La presencia de anticuerpos frente a las proteínas de oído interno de 68 kDa y 42-45 kDa es mucho más prevalente en pacientes con EM que en la población normal<sup>33</sup>. Sin embargo, la demostración de anticuerpos contra el saco endolinfático de pacientes con EM sólo ha podido objetivarse en el 10% de los mismos<sup>34</sup>. Los pacientes con sueros inmunorreactivos presentaban una edad más avanzada, enferme-

dad bilateral y un curso clínico acelerado comparado con los pacientes portadores de sueros no reactivos. Sin embargo, el porcentaje de positivities frente a diversas estructuras celulares/titulares del oído interno se eleva hasta un 34% empleando como sustrato inmunológico cócleas de cobaya<sup>35</sup>.

### Anticuerpos no específicos

Estudios serológicos efectuados en pacientes con EM han mostrado elevaciones de los ANA en un 38% de los casos bilaterales y elevaciones de los anticuerpos antifosfolípido en un 27%, lo que sugiere que el papel de estos anticuerpos debería ser estudiado<sup>36</sup>.

Asimismo, la existencia de anticuerpos antifosfolípido ha sido demostrada en un 25% de pacientes con hipoacusia neurosensorial, de los que el 64% fue diagnosticado de EM. Los anticuerpos antifosfolípido afectarían a las células endoteliales de la circulación coclear, facilitando la formación de microtrombos y la subsiguiente isquemia coclear<sup>37</sup>.

### Anticuerpos anti-HSP 70 en la enfermedad de Ménière

En 1990, Harris y Sharp describieron la presencia de un anticuerpo sérico frente a la proteína de 68kD, mediante *Western blot*, contra extractos bovinos de oído interno en el 35% de los pacientes con hipoacusia sensorineural rápidamente progresiva<sup>38</sup>. En 1995, Gottschilch et al.<sup>39</sup> publican que el 30% de los pacientes con EM presentan anticuerpos frente a la proteína de 68 kDa del oído interno. Ese mismo año, Billings et al.<sup>40</sup> equipararon la proteína de 68 kDa con la proteína de choque térmico *heat shock protein 70* (HSP-70). Shin et al.<sup>41</sup>, utilizando una línea celular de riñón bovino, publican un 33,3% de positivities, que se eleva hasta un 38% en la serie de Rauch et al.<sup>42</sup> Esta reactividad alcanza un 47% en los casos más graves de EM<sup>43</sup>, así como en la enfermedad bilateral, aunque con diferencias no significativas frente a otros grupos de pacientes<sup>42</sup>, apareciendo en un 25% de controles sanos. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Hirose et al.<sup>44</sup>, que concluyen que el *Western blot* para la hsp-70 es el mejor test para predecir la respuesta a los corticosteroides, presentando un valor predictivo positivo del 91%.

Esta discrepancia ha sido confirmada en nuestros estudios, donde las positividades son muy bajas y completamente superponibles a las obtenidas con voluntarios sanos<sup>45,46</sup>; de ahí que hayamos suprimido esta prueba de nuestro protocolo diagnóstico<sup>47</sup>. Una posible explicación a la disparidad de resultados podría justificarse por la variabilidad del epitopo de la región C-terminal de la hsp-70, que sería la zona receptora de la agresión inmune<sup>48</sup>. Estas observaciones serían consistentes con la posibilidad de la existencia de una hsp-70 específica en el oído interno, que llegaría a ser inmunogénica tras la sobreexpresión secundaria a la inflamación inducida por otro agente. Moléculas de hsp-70 de varios agentes infecciosos comparten secuencias de péptidos que son similares o idénticos a los de la hsp-70 humana. Por lo tanto, una infección crónica podría generar anticuerpos frente a la hsp-70 del agente infeccioso y frente a la hsp-70 propia. Sin embargo, la baja prevalencia de reacciones positivas con la hsp-70 humana ha generado la hipótesis de que no sólo existe una intervención de anticuerpos frente a esta proteína; así, la respuesta inmune celular mediante células T reactivas frente a la hsp-70 tendría un papel predominante, lo que ha sido demostrado en un modelo animal de nefritis intersticial<sup>49</sup>.

### Linfocitos T

La determinación de las diferentes poblaciones de las células T puede sugerir diversos mecanismos etiopatogénicos; así, la disminución de células T, tanto CD4 como CD8, sugiere un estado de inmunodeficiencia. El aumento de las células T de memoria (CD4CD45RO y CD8CD45RO) y la disminución de las células T nativas (CD4CD45RA y CD8CD45RA) representan la puesta en marcha del sistema inmune ante la presencia de un antígeno desconocido, viral o tisular del propio huésped, lo que ha sido sugerido recientemente en pacientes con sordera súbita idiopática<sup>50</sup>.

### Microbiología

Asimismo, el estudio microbiológico debe descartar en primer lugar a la sífilis, entidad que puede imitar diversas situaciones patológicas del oído interno, como la EM, la sordera súbita idiopática y la EIOL. La detección de una seroconver-

sión en los niveles de anticuerpos frente a diferentes virus respiratorios y *Mycoplasma pneumoniae* permite en algunos casos un diagnóstico etiopatogénico de EM adquirida.

### Batería inmunológica actual

La falta de especificidad de los marcadores serológicos para el diagnóstico de la EM inmunomediada obligaba a realizar un exhaustivo estudio inmunológico. Sin embargo, recientemente hemos descrito que, para la evaluación de un paciente con sospecha de padecer una EIOL, los ANA y el inmunofenotipo de los linfocitos de sangre periférica se han mostrado más útiles que la VSG, los factores de complemento C3 y C4, o el *Western blot* para detectar la HSP-70 en nuestra población<sup>51-53</sup>.

### TRATAMIENTO

Los corticosteroides constituyen la clave del tratamiento del HE inmunomediado. Las drogas citotóxicas o la linfocitoplasmaféresis son raramente empleadas. Una pauta aceptable para un adulto incluye 6-metilprednisolona (1 mg/kg/día) durante cuatro semanas, que se bajan hasta 10 mg/día varias semanas o meses para mantener una audición satisfactoria y resolver el vértigo. Los esteroides se deben administrar si los síntomas clínicos son sugestivos o si los test de laboratorio son positivos. En casos recalcitrantes e incontrolables, se puede proponer la administración local mediante inyección transtimpánica de 6-metilprednisolona o el tratamiento con metotrexate, fármaco que se ha mostrado muy útil para estabilizar los cuadros vertiginosos en los pacientes afectados de esta entidad patológica<sup>54,55</sup>.

La cirugía no es apropiada para la disfunción vestibular autoinmune. Debe considerarse en casos de enfermedad unilateral discapacitante y médicamente intratable; sin embargo, la enfermedad autoinmune del oído interno es generalmente bilateral y suele responder al tratamiento médico. Cuando la audición mejora, el vértigo se resuelve. Cuando la audición se estabiliza pero persiste el vértigo, la inestabilidad sustituye al vértigo y es leve. Cuando se pierde la audición bilateralmente, la oscilopsia se produce consecuentemente a la ausencia de función vestibular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Cabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;85:585-9.
2. García Berrocal JR, Pinilla Urraca M, Ramírez Camacho R, González Martín F, López Cortijo C. Patología de oído interno de probable origen autoinmune y su respuesta al tratamiento esteroideo. *Acta Otorrinolaring Esp* 1995;46:416-20.
3. Hughes GB, Barna BP, Calabrese LH, Koo A. Immunologic disorders of the inner ear. In: *Head-Neck Surgery-Otolaryngology*. Bailey BJ (ed.). Philadelphia: Lippincott Company; 1993.
4. García Berrocal JR, Arellano B, Vargas JA, Trinidad A, Ramírez Camacho R, Vergara J. Enfermedad inmunomediada del oído interno: presentación de casos clínicos. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997;48:565-70.
5. García Berrocal JR, Vargas JA, Ramírez Camacho R, et al. Deficiency of naïve T cells in patients with sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:712-7.
6. Harris JP, Ryan AF. Immunobiology of the inner ear. *Am J Otol* 1984;5:418-25.
7. Takahashi M, Harris JP. Analysis of immunocompetent cells following inner ear immunostimulation. *Laryngoscope* 1988;98:1133-8.
8. Gloddek B, Arnold W. The endolymphatic sac receives antigenic information from the organs of the mucosa-associated lymphatic system. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1998;118:333-6.
9. Iwai H, Tomoda K, Sugiera K, Inaba M, Ikehara S, Yamashita T. T cells infiltrating from systemic circulation proliferate in the endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:1146-50.
10. Stearns GS, Keithley EM, Harris JP. Development of high endothelial venule-like characteristics in the spiral modiolar vein induced by viral labyrinthitis. *Laryngoscope* 1993;103:890-8.
11. García-Berrocal JR, González-García JA, Zurita Castillo M, Ramírez-Camacho R. Morphometric analysis of the spiral modiolar vein in a guinea pig model of experimental labyrinthitis. *Rev Por ORL* (in press).
12. Suzuki M, Harris JP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in the inner ear during experimental labyrinthitis in rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:69-75.
13. Yamane H, Iguchi H, Konishi K, et al. Natural killer response in the inner ear. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;115:738-41.
14. García Berrocal JR, Vicente J, Arellano B, González F, Ramírez Camacho R. Labyrinthitis experimental autoinmune: evaluación de diversos modelos en cobayas. *Acta Otorrinolaring Esp* 1997;48:5-10.
15. Danckwardt-Lillieström N, Friberg U, Kinnerfors A, Rask-Andersen H. Endolymphatic sacitis in a case of active Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:190-8.
16. Brookes GB. Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;112:536-40.
17. Derebery MJ, Rao VS, Siglok TJ, et al. Ménière's disease. An autoimmune complex-mediated illness? *Laryngoscope* 1991;101:225-9.
18. Xenellis J, Morrison AN, McClowskey D, Festenstein H. HLA antigens in the pathogenesis of Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1986;100:21-4.
19. Bowman C, Nelson R. HLA antigens in autoimmune sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1987;97:7-9.
20. Koyama S, Mitsuishi Y, Bibee K, Watanabe I. HLA associations with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993;113:575-8.
21. Yeo SW, Park S, Jeon E, Lee HY, Pyo CW, Ki TG. Influence of human leucocyte antigen in the pathogenesis of Ménière's disease in the south Korean population. *Acta Otolaryngol* 2002;122:851-56.
22. López Escámez JA, López-Nevot A, Cortés R, Ramal L, López-Nevot MA. Expression of A, B, C and DR antigens in definite Ménière disease in a Spanish population. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:347-50.
23. López Escámez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Pérez-Garrigues H, Aran I, et al. HLA-DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol* 2007;28:891-5.
24. Hughes GB, Kinley SE, Barna BP, Calabrese LH. Autoimmune reactivity in Ménière's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1983;93:410-7.
25. Yoo TJ, Yazawa Y, Floyd R, Tomoda K. Antibody activity in perilymph from rats with type II collagen-induced autoimmune inner ear disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;13:1-2.
26. López-González MA, Lucas M, Sánchez B, Wichmann I, García-Monge E, Núñez-Roldán A, et al. Autoimmune deafness is not related to hyperreactivity to type II collagen. *Acta Otolaryngol* 1999;119:690-4.
27. Yoo TJ, Shea J Jr, Ge X, Kwon SS, Yazawa Y, Sener Q, et al. Presence of autoantibodies in the sera of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:425-9.
28. Matsuoka H, Kwon SS, Yazawa Y, Barbieri M, Yoo TJ. Induction of endolymphatic hydrops by directly infused monoclonal antibody against type II collagen CB 11 peptide. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:587-92.
29. Cheng K-C, Matsuoka H, Lee KM, Kim N, Drug MS, Kwon SS, et al. Proto-oncogene raf-1 as an autoantigen in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1093-8.
30. Passali D, Damián V, Passali FM, Passali GC, Bellusi L. P0 antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol* 2004;124:1145-8.
31. Cao MY, Dupriez VJ, Rider MH, et al. Myelin protein P0 as a potential autoantigen in autoimmune inner ear disease. *FASEB J* 1996;10:1635-40.

32. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta Otolaryngol* 2001;121:28-34.
33. Atlas MD, Chai F, Boscato L. Ménière's disease. Evidence of an immune process. *Am J Otol* 1999;19:628-31.
34. Allegan AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walter PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1007;107:211-5.
35. Soliman AM. Autoantibodies in inner ear disease. *Acta Otolaryngol* 1997:501-4.
36. Ruckenstein MJ, Prasthoffer A, Bigelow DC, Von Feldt JM, Kolasinski SL. Immunologic and serologic testing in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:520-1.
37. Mouaded DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear síndrome. *Laryngoscope* 2005;115:879-83.
38. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990;100:516-24.
39. Gottschilch S, Billings PB, Keithley EM, Weisman MH, Harris JP. Assessment of serum antibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss and Ménière's disease. *Laryngoscope* 1995;105:1347-52.
40. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kD antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with hsp 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:181-8.
41. Shin SO, Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Comparison of anti-heat shock protein 70 (anti-hsp70) and anti-68 kDa inner ear protein in the sera of patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 1997;107:222-7.
42. Rauch SD, Zurakowski D, Bloch DB, Bloch KJ. Anti-heat shock protein 70 antibodies in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000; 110:1516-21.
43. Rauch SD, San Martin JE, Moscicki RA, Bloch KJ. FERUM antibodies against heat shock protein 70 in Ménière's disease. *Am J Otol* 1995;16:648-52.
44. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999;109:1749-54.
45. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Arellano B, Vargas JA. Validity of the Western blot immunoassay for heat shock protein 70 in associated and isolated immuno-related inner ear disease. *Laryngoscope* 2002;112:304-9.
46. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Vargas JA, Millán I. Does the serological testing really play a role in the diagnosis of immune-mediated sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol* 2002;122:243-8.
47. García-Berrocal JR, Trinidad A, Ramírez-Camacho R, Verdaguer JM, Ibáñez A. Immunologic work-up study for inner ear disorders: looking for a rational strategy. *Acta Otolaryngol* 2005;125:814-8.
48. Bloch DB, Gutiérrez JA, Guerriero V, Rauch SD, Bloch KJ. Recognition of a dominant epitope in bovine heat-shock protein 70 in inner ear disease. *Laryngoscope* 1999;109:621-5.
49. Weiss RA, Madaio MP, Tomaszewski JE, et al. T cells reactive to an inducible heat shock protein induce disease in toxin-induced interstitial nephritis. *J Exp Med* 1994;180:2239-50.
50. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Millán I, Górriz C, Trinidad A, Arellano B, et al. Sudden presentation of immune-mediated inner ear disease: characterization and acceptance of a cochleovestibular dysfunction. *J Laryngol Otol* 2003;117:775-9.
51. García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R, Trinidad A. Sordera autoinmune: mejorando el rendimiento de su diagnóstico. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58:138-42.
52. García-Berrocal JR, Lobo D, García López F, Ramírez-Camacho R. Enfermedad inmunomediada del oído interno: validación diagnóstica mediante un análisis sistemático de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58:208-16.
53. Lobo D, López FG, García-Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Diagnostic tests for immuno-mediated hearing loss. *J Laryngol Otol* (in press).
54. García-Berrocal JR, Ibáñez A, Rodríguez A, López-Rodríguez M, González-García JA, Verdaguer JA, et al. Alternatives to systemic steroid therapy for refractory immune-mediated inner ear disease: a physiopathologic approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:977-82.
55. García Berrocal JR. Glucocorticoides: el mejor tratamiento para la enfermedad inmunomediada del oído interno. En: JR García Berrocal (ed.). *La enfermedad inmunomediada del oído interno*. Barcelona: Editorial Ars XXI; 2004. p. 143-50.

## 8. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Jesús J. Benítez del Rosario, José Antonio López Escámez

«No deben imponerse como verdades  
conceptos sobre los que existen dudas»

Miguel Servet

### INTRODUCCIÓN

El proceso fisiopatológico que acontece a un paciente con enfermedad de Ménière (EM) es desconocido, aunque hayan transcurrido más de 150 años desde su descripción clínica<sup>1</sup> y más de 80 años desde la descripción histopatológica del hidrops endolinfático (HE)<sup>2,3</sup>. Sin embargo, la explicación fisiopatológica que se producen durante las crisis mórbidas características de la enfermedad y de la evolución de la misma quedan en el campo de las teorías bien elaboradas, pero con profundos defectos de evidencia. Es más, estas teorías no son capaces de explicar la totalidad de los síntomas que afectan a un paciente con EM, es decir, los rápidos o prolongados ataques de vértigo, el desequilibrio, el vértigo posicional durante o entre los ataques, la pérdida auditiva neurossensorial fluctuante y posteriormente progresiva, la presión aural, los acúfenos, la intolerancia a los ruidos o la diplacusia<sup>4,5</sup>.

Este desconocimiento actual se explica por la necesidad de descubrir e interpretar la EM a partir de modelos animales. Los modelos actualmente utilizados aportan similitudes histopatológicas y alguna correlación fisiopatológica con los datos clínicos de la EM en su vertiente auditiva, especialmente los cambios en el umbral tonal de las bajas frecuencias<sup>6,7</sup>. Sin embargo, no existe un modelo para explicar la disfunción vestibular<sup>6,8</sup>.

Otro de los componentes claves de este desconocimiento radica en la permanente interpretación fisiopatológica a

partir del HE cuando éste sólo refleja una dilatación del espacio endolinfático a expensas del espacio perilinfático. Éste no puede ser el único hecho explicativo de esta enfermedad, puesto que existen estudios anatomopatológicos de temporales humanos en los que la existencia del hidrops no se correlaciona con una clínica de EM ni con haber padecido una crisis de vértigo<sup>9,10</sup>. Es más, el modelo de interpretación fisiopatológica reside de forma permanente en la descripción del HE en estudios post mórtem, pero éste no se ha comprobado en sujetos vivos<sup>11</sup>.

El conocimiento actual de la fisiopatología de esta enfermedad se basa en el conocimiento de la fisiología del oído interno y la elaboración de un marco teórico que pueda relacionarse con la clínica característica de estos pacientes, es decir, en relación con la exploración clínica e instrumental.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOACUSIA EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

#### Teorías fisiopatológicas clásicas

Hasta el momento se han descrito tres teorías para explicar fisiopatológicamente las crisis y la evolución de la EM. Éstas se basan en la aparición de desequilibrios iónicos entre los diferentes compartimentos líquidos del oído interno, en un proceso de alteración de la micromecánica funcional del oído o en un trastorno de la hidrodinámica de la endolinfa. La primera fue elaborándose durante un amplio periodo de tiempo por Lawrence y McCabe (1959), y posteriormente por Schuknecht (1974), y se la reconoce como la *Teoría de la Intoxicación Perilinfática*<sup>12</sup>. La segun-



da fue elaborada por Tonndorf en 1975<sup>13-15</sup>, y se denomina *Teoría Micromecánica*. La última la desarrollaron Gibson y Arenberg en 1997<sup>16</sup>.

Las tres parten de la existencia de un HE que altera el funcionamiento normal del oído interno por cambios en los componentes electrolíticos de los líquidos del oído interno, especialmente el K<sup>+</sup>, o por el desacoplamiento mecánico de los receptores auditivos y vestibular. Tal y como refleja Kiang<sup>17</sup>, aunque el hidrops se puede generar de distintas formas, éste se debe considerar el dogma central para explicar los síntomas de la enfermedad. Hoy en día existen serias dudas sobre esta exclusiva relación fisiopatológica y se cuestionan las teorías que a continuación se describen.

### Teoría de la intoxicación perilinfática

La teoría de Schuknecht se basa en la existencia de rupturas de la membrana de Reissner, producidas por el incremento de la presión o del volumen del espacio endolinfático<sup>18</sup>. Esta ruptura permitiría un intercambio iónico entre los diferentes compartimentos, especialmente del K<sup>+</sup> desde la endolinfa hacia la perilinfa, apareciendo un efecto neurotóxico iónico, con despolarización de las células ciliadas y de las terminaciones nerviosas. Este proceso de sobrecarga de K<sup>+</sup>, conocido como *intoxicación potásica*, tras circular a través del helicotrema, podría afectar a los elementos neurosensoriales alrededor del ápice de la cóclea. La repetición de dichas rupturas podría generar efectos crónicos e irreversibles, con degeneración de los terminales nervios aferentes, de las células ganglionares o de las células ciliadas<sup>19,20</sup>.

Sin embargo, no todos los estudios histopatológicos de temporales de pacientes con EM revelan ruptura en la membrana de Reissner<sup>20</sup>, y tampoco explicaría la presentación no sincrónica de los síntomas auditivos y los vestibulares<sup>21</sup>.

### Teoría micromecánica

Tonndorf explica las fases agudas de la enfermedad a través de las fluctuaciones rápidas de la presión del espacio endolinfático, condicionando cambios en la posición y en la tensión elástica de la membrana basilar. Este cambio de

presión entre endolinfa y perilinfa genera un desacoplamiento de las estructuras del órgano de Corti, específicamente entre la membrana tectoria y los cilios de las células del órgano de Corti. Eventualmente, un incremento en el volumen del espacio endolinfático genera un efecto masa sobre el sistema y condiciona una alteración global de la audición. Para Tonndorf, este fenómeno permite explicar la alteración de las características micromecánicas de la audición, no sólo para la clínica inicial de pérdida auditiva de frecuencias bajas, sino que incluso explica el acúfeno, el reclutamiento y la pérdida de la inteligibilidad de la palabra que aparece en estos pacientes<sup>14</sup>. Esta hipótesis atribuye la hipoacusia progresiva a un aumento gradual del volumen del conducto coclear, que desaparece puntualmente con rupturas de las membranas limitadoras de los espacios líquidos. Dichas rupturas generan una alteración de las propiedades mecánicas de dichas membranas y un trastorno permanente de la audición<sup>22</sup>. Los síntomas vestibulares son originados por los cambios de presión que provoca una deflexión ampulípeta o ampulífuga de la cresta ampular<sup>15</sup>. Estos cambios explican las crisis de vértigo, así como el nistagmo observado en la fase aguda vestibular. El daño crónico deriva de posibles herniaciones de la porción membranosa del utrículo, que genera una permanente alteración de la hidromecánica ampular.

### Teoría de la disminución del flujo al saco endolinfático

La teoría elaborada por Gibson y Arenberg en 1997 sigue manteniendo como dogma central la existencia del hidrops, pero destacando el papel del saco endolinfático<sup>16</sup>. Se postula la existencia de gradientes osmóticos dentro de la cóclea, asociada a la producción de glucoproteínas en el interior del saco endolinfático<sup>23</sup>, que atraerían líquido hacia el saco endolinfático. Si el saco no recibe la adecuada cantidad hídrica, se produce la liberación de saccina<sup>21</sup>, una hormona de características natriuréticas que incrementa el nivel de endolinfa en la cóclea y promueve un aumento del flujo longitudinal en el oído. Son la estrechez del conducto endolinfático de los pacientes con EM, junto con restos inorgánicos que obturan dicho conducto, los que generan este aumento de volumen y presión de la endolinfa. Duran-

te la obstrucción se altera la micromecánica auditiva y se produce la hipoacusia. Cuando se resuelve la obstrucción, se origina un brusco movimiento de la endolinfa hacia el saco endolinfático, que se manifiesta clínicamente por la crisis de vértigo del paciente. En estadios más avanzados, las glucoproteínas terminan alterando la capacidad reabsortiva del saco, prolongándose el hidrops y, por lo tanto, la hipoacusia y los vértigos. En el estadio final se cierra el círculo con un incremento de las glucoproteínas y el bloqueo absoluto del oído interno.

Como observamos, no es más que una variante hidrodinámica de las anteriormente expuestas, pero, de alguna manera, simple y poco explicativa de la realidad fisiopatológica del paciente con EM.

### CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON EL AUMENTO DE LA PRESIÓN ENDOLINFÁTICA

La mayoría de los autores posteriores han considerado que la fisiopatología de la EM podría explicarse por la alteración funcional que produce el aumento de la presión endolinfática a nivel coclear.

Así, la hipoacusia fluctuante de frecuencias graves de los estadios iniciales de la enfermedad podrían deberse al desplazamiento de la membrana basilar hacia la rampa timpánica y al aumento consecuente de la impedancia acústica entre el oído interno y el estribo<sup>24</sup>. Además, la hiperpolarización de las células ciliadas externas ocasionada por las influencias mecánicas del desplazamiento de la membrana de Reissner hacia la rampa timpánica disminuye el potencial endococlear, provocando una disminución de las respuestas ante la estimulación auditiva<sup>25</sup>. Igualmente, se ha reseñado que las alteraciones osmóticas y de la presión hidrostática de la endolinfa provocan una alteración de la permeabilidad de la membrana y un trasiego iónico a través de ella, con la consiguiente irritación sensorial de las dendritas de las neuronas del ganglio espiral<sup>26</sup>.

El aumento de la presión endolinfática podría desplazar la membrana basilar hacia la rampa timpánica, con la consecuente alteración de la frecuencia y de la respuesta elec-

trofisiológica de la cóclea, especialmente en el potencial de sumación<sup>27</sup>. Otros han postulado que la sobrepresión endolinfática podría alterar la dinámica del flujo vascular, generando isquemia y daño celular del órgano de Corti<sup>28,29</sup>. También se ha publicado que la pérdida de contacto entre las células ciliadas externas y la lámina tectoria origina una alteración de la capacidad de las mismas como amplificador coclear<sup>30</sup>. Otro potencial efecto del incremento de presión de la endolinfa es la alteración de la turgencia y de la presión hidrostática intrínseca de las células ciliadas, condicionando una alteración de sus funciones<sup>31,32</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOFUNCIÓN VESTIBULAR UNILATERAL

El mecanismo de lesión del sistema vestibular es desconocido. Sin embargo, cuando el paciente experimenta vértigo, la actividad neuronal de los núcleos vestibulares medial y ventrolateral ipsilaterales disminuye, en comparación con la actividad de los núcleos contralaterales. Los núcleos vestibulares envían información a los núcleos oculomotores, la médula espinal y el flóculo cerebeloso<sup>33</sup>. Las neuronas vestibulares que proyectan sobre los núcleos oculomotores reciben impulsos monosinápticos de fibras aferentes regulares, mientras que las que proyectan sobre la médula espinal reciben mayoritariamente impulsos irregulares<sup>33</sup>. El cerebelo interpreta la asimetría entre la frecuencia de impulsos regulares en reposo como una rotación cefálica hacia el lado sano (no lesionado). Esta disminución de impulsos regulares ipsilaterales provoca el nistagmo, observado con un componente lento que bate hacia el oído lesionado y un componente rápido que bate hacia el oído sano.

### FISIOPATOLOGÍA DEL ACÚFENO

La explicación del acúfeno es todavía más compleja<sup>34</sup>. Éste representa un cambio más o menos permanente de la percepción auditiva; se explica por la existencia inicial de lesión en el órgano periférico auditivo, tras la que se desarrolla una característica de automantenimiento por parte del sistema nervioso central, representando una forma de plasticidad neuronal similar a la aparecida en el dolor crónico<sup>35</sup>.

El acúfeno de baja frecuencia descrito por los pacientes con EM se ha explicado por la alteración de la homeostasis de la endolinfa que aparece con el daño a la estría vascular; concretamente, por los elevados niveles de  $K^+$  en el compartimento extracelular, rodeando las dendritas aferentes del nervio auditivo, lo que generaría un incremento de las descargas de las neuronas. Alternativamente, una sobreproducción de endolinfa podría alterar la deformación estática de la membrana basilar, produciendo de nuevo descargas espontáneas de las neuronas auditivas. Además, otros complejos mecanismos moleculares que afectan a la transducción de las células ciliadas, a los neurotransmisores del oído interno o a los canales iónicos también pueden contribuir a la explicación del acúfeno<sup>36</sup>. Los cambios moleculares que explicarían la plasticidad neuronal que acontece en la centralización del acúfeno se reflejan por la alteración en la vía auditiva central de ciertas proteínas como CREB (*Calcium Response Element Binding Protein*)<sup>37</sup>, en la alteración en el metabolismo del GABA<sup>38</sup> y en el de la serotonina<sup>39</sup>.

### CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE FUTURO

Las teorías anteriormente expuestas, basadas en el HE descrito en el modelo animal, no sirven para explicar la pérdida auditiva de los pacientes con EM<sup>40</sup>. Además, la pérdida de células ciliadas cocleares y la disminución de neuronas del ganglio espiral no se relacionan con la hipoacusia grave que puede aparecer en estos pacientes<sup>41,42</sup>. Tampoco la clara localización apical de estos hallazgos puede explicar la pérdida auditiva que se produce en las altas frecuencias<sup>43-47</sup>. Los estudios neurofisiológicos más avanzados no muestran relación, en el modelo animal actual, entre el HE y la pérdida auditiva<sup>48-50</sup>. Además, el número de neuronas en el ganglio espiral permanece normal en la mayoría de los pacientes con EM<sup>51</sup>.

Sin embargo, en los últimos años se produce una importante inflexión que cuestiona el dogma fisiopatológico de explicar los síntomas de la EM a través del HE. De forma concluyente, Merchant<sup>10</sup> señala al hidrops como un epifenómeno en la EM, es decir, sólo sería un marcador histopatológico. A estos hechos se unen la clara demostración de que es un daño neural el causante de la hipoacusia en estos pacientes<sup>52</sup>.

Por último, el descubrimiento de un nuevo modelo animal de hidrops sin que se precisen los bloqueos del conducto sacular<sup>53</sup> permite avanzar en otras líneas de investigación.

En los anteriores capítulos de este libro se ha expuesto el conocimiento actual respecto a conceptos histopatológicos, genéticos, autoinmunes y moleculares en pacientes con EM, aspectos básicos que deberán correlacionarse para una más satisfactoria interpretación fisiopatológica de la EM.

El conocimiento actual parece indicar que la hipoacusia en la EM guarda relación directa con un daño o una pérdida de neuronas del ganglio espiral<sup>52</sup> que comienza en el ápice de la cóclea y que progresa hacia la base de la misma. Dicho daño empieza por debajo de las células ciliadas<sup>54</sup> y genera una lesión retrógrada denominada «degeneración secundaria del nervio coclear»<sup>55</sup>. El nexo de unión entre el hidrops y la degeneración neural del ganglio espiral y el correlato fisiopatológico (pérdida auditiva) es un mecanismo de neurotoxicidad<sup>56</sup>. Dicha neurotoxicidad está relacionada con el daño neural ejercido por el incremento de glutamato (excitotoxicidad)<sup>57-59</sup> y la síntesis de óxido nítrico<sup>60,61</sup> y de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis<sup>62</sup>.

Shinomori et al.<sup>63</sup> han descrito alteraciones de los fibrocitos tipo I y II de la estría vascular de temporales con HE previas al desarrollo del hidrops, lo que modifica el ciclo del  $K^+$  dentro de la cóclea, con la consiguiente alteración del potencial endococlear y de toda la dinámica en la percepción auditiva<sup>64</sup>. Además, se han descrito alteraciones en las conexinas que conforman las uniones GAP entre las células de la estría vascular<sup>65</sup>, lo que contribuiría a la alteración auditiva<sup>66</sup>. Aunque la fisiopatología de EM no es aún bien conocida, existen alteraciones moleculares que permiten una explicación de algunos procesos fisiopatológicos cocleares<sup>67</sup>, y se abren nuevas vías para explicar en ese mismo nivel los trastornos vestibulares<sup>68</sup>. No obstante, la caracterización fisiopatológica de las crisis agudas y de los periodos silentes, la relación entre los síntomas auditivos y vestibulares, o la progresión de la enfermedad siguen siendo un misterio<sup>5</sup>. Los nuevos modelos animales recientemente descubiertos<sup>52</sup> y la relativa reciente inflexión teórica<sup>69</sup> abren una nueva vía para la investigación de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ménière P. Memoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptomes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris* s.3 1861;16:597-601.
2. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laryngol Otol* 1938;53:625-55.
3. Yamakawa K. About the pathologic changes in a Ménière's patient [In German]. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn* 1938;4:2310-22
4. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):529-45.
5. Honrubia V. Fisiopatología del oído interno: Enfermedad de Ménière. En: Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J, Medina J, Ortega P, Trinidad J (eds). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Proyectos Médicos. Tomo II*; 1999. p. 834-57.
6. Kimura RA. Animal models of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982;3:447-51.
7. Yoo TJ. Etiopathogenesis of Ménière's Disease. A hypothesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93(113):6-12.
8. Andrews JC. Intralabyrinthine fluid dynamics: Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:408-12.
9. Rauch SD, Merchant SN, Thedinberg BA. Ménière's syndrome and endolymphatic hydrops. Double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;38:334-7.
10. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops?. *Am J Otol* 2005;26:74-81.
11. Hisaya T, et al. MR of the endolymphatic duct and sac: findings in Ménière Disease. *Am J Neuroradiol* 1997;18:45-51.
12. Schuknecht HF. Pathophysiology of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1975;8:507-14.
13. Tonndorf J. Mechanical causes of fluctuant hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1975;8:303-11.
14. Tonndorf J. Endolymphatic Hydrops: Mecanical causes of hearing loss. *Arch Oto Rhino Laryng* 1976;212:293-9.
15. Tonndorf J. Vestibular signs and symptoms in Ménière's disorder: mechanical considerations. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1983;95:421-30.
16. Gibson WPR, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 1997;30(6):961-7.
17. Kiang NYS: An auditory physiologist's view of Ménière's syndrome. In: Nadol JB Jr (ed.). *Second International Symposium on Ménière's disease*. Amsterdam: Kugler and Chedini; 1989. p. 13-24.
18. Schuknecht HF, Ritcher E. Apical lesions of the cochlea in idiopathic endolymphatic hydrops and other disorders: Patophysiological implications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;42:46-76.
19. Nadol JB, Thornton AR. Ultrastructural findings in a case of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:449-54.
20. Sperling NM, Paparella MM, Yoon TH, Zelterman D. Symptomatic versus asymptomatic endolymphatic hydrops: a histopathologic comparison. *Laryngoscope* 1993;103:277-85.
21. Qvortrop K, Rostgaard J, Holstein-Ratholou NH. The inner ear produces a natriuretic hormone. *Am J Physiol* 1996;270:1073-7.
22. Braun EM. Impediment of basilar membrane motion reduces overload protection but not threshold sensitivity: evidence from clinical and experimental hydrops. *Hear Res* 1996;97:1-10.
23. Rask-Andersen H, Danchwardt-Lilestrom N, Linthicum FH, et al. Ultrastructural evidence of merocrine secretion in the human endolymphatic sac. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:148-56.
24. Lynch T, Nedzelnitski V, Peake W. Input impedance of the cochlea in the cat. *J Acoust Soc Am* 1982;72:108-30
25. Sitko ST, Strelieff D, Honrubia V. Source and maintenance of the endocochlear potential. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976;82:328-35.
26. Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):529-45.
27. Klis SFL, Smoorenberg GF. Osmotically induced pressure difference in the cochlea and its effect on cochlear potentials. *Hear Res* 1994;75:114-20.
28. Ren T, Brown NJ, Zhang M, Nuttall AL, Miller JM. A reversible ischemia model in gerbil cochlea. *Hear Res* 1995;92:30-7.
29. Cazals Y, Wu ZY, Horner K. Alterations of auditory nerve responses by hypoxia in normal and hydropic ears of awake guinea pigs. *Hear Res* 1994;77:177-82.
30. Mammano F, Ashmore JF. Reverse transduction measured in the isolated cochlea by laser Michelson interferometry. *Nature* 1993;365:838-41.
31. Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1990;11:82-92.
32. Geisler CD. *From Sound to Synapse: Physiology of the Mammalian Ear*. New York: Oxford University Press; 1998.
33. Golberg JM. Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. *Exp Brain Res* 2000;130:277-97.
34. Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull* 2002;63:195-212.
35. Moller AR. Similarity between severe tinnitus and chronic pain. *J Am Acad Audiol* 2000;11:115-224.
36. Ryan AF, Mullen L. Molecular biology of hearing and tinnitus. En: Snow JB (ed.). *Tinnitus: Theory and Management*. London: BC Decker Inc. Hamilton; 2004. p. 43-51.
37. Michler SA, Illing RB. Molecular plasticity in the rat auditory brainstem: modulation of expression and distribution of phosphoserine, phospho-CREB and TrkB after noise trauma. *Audiol Neurootol* 2003;8:190-206.
38. Suneja SK, Potashner SJ, Benson CG. Plastic changes in glycine and GAB release and uptake in adult brain stem auditory

- nuclei alter unilateral middle ear ossicle removal and cochlear ablation. *Exp Neurol* 1998;151:273-8.
39. Simpson JJ, Davies WE. A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. *Hear Res* 2000;145:1-7.
  40. Horner KC. The animal model of endolymphatic hydrops, not of Ménière's. In: Filipo R, Barbara M (eds.). Ménière's disease: Perspectives in the '90s Proceedings of the Third International Symposium on Ménière's Disease, Rome, Italy, October 20 -23, 1993. Amsterdam: Kugler; 1994. p. 193-6.
  41. Schuknecht HF. Correlation of pathology with symptoms of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1968;1:433-40.
  42. Nadol JB Jr, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995;519:47-59.
  43. Nadol JB Jr, Thornton AR. Ultrastructural findings in case of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:449-54.
  44. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effects on the inner ear of the guinea pig: a study of endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76:664-87.
  45. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1974. p. 480.
  46. Nadol JB Jr. Application of electron microscopy to human otopathology. Ultrastructural findings in neural presbycusis, Ménière's disease and Usher's syndrome. *Acta Otolaryngol* 1988;105:411-9.
  47. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1993. p. 504.
  48. Lonsbury-Martin BL, Martin GK, Coats AC, Johnson KC. Alterations in acoustic-distortion products and cochlear nerve-fiber activity in hydropic rabbits. In: Nadol JB Jr (ed.). Second International Symposium on Ménière's disease, Cambridge, Massachusetts, June 20 -22, 1988. Amsterdam: Kugler and Ghedini; 1988. p. 327-30.
  49. Klis SFL, Buijs J, Smoorenburg GH. Quantification of the relation between electrophysiologic and morphologic changes in experimental endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:566-70.
  50. Bouman H, Klis SFL, Meeuwse F, et al. Experimental autoimmune inner ear disease: an electrocochleographic and histophysiologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:457-66.
  51. Schuknecht HF. *Pathology of the ear*. 2ª ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1993. p. 672.
  52. Bixestine P, Maniglia M, Vasanji A, Alagramam K, Megerian CA. Spiral Ganglion degenerations patterns in Endolymphatic Hydrops. *Laryngoscope* 2008;118:1-7
  53. Megerian CA, et al. A mouse model with postnatal endolymphatic hydrops and hearing loss. *Hear Res* 2008;237:90-105.
  54. Spoendlin H. Factors inducing retrograde degeneration of the cochlear nerve. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1984;112:76-82.
  55. Hoeffding V, Feldman ML. Degeneration in the cochlear nerve of the rat following cochlear lesions. *Brain Res* 1988;449:104-15.
  56. Megerian CA. Diameter of the cochlear nerve in endolymphatic hydrops: implications for the etiology of hearing loss in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2005;115:1525-35.
  57. Anne S, Kisley LB, Tajuddin ST, Leahy P, Alagramam KN, Megerian CA. Molecular changes associated with the endolymphatic hydrops model. *Otol Neurotol* 2007;28:834-41.
  58. Pujol R, Puel JL, Gervaisd d'Aldin C, et al. Pathophysiology of the glutamatergic synapses in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1993;113:330-4.
  59. Sun H, Hashino E, Ding DL, et al. Reversible and irreversible damage to cochlear afferent neurons by kainic acid excitotoxicity. *J Comp Neurol* 2001;430:172-81.
  60. Pai N, Zdanski CJ, Gregory CW, et al. Sodium nitroprusside/nitric oxide causes apoptosis in spiral ganglion cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:323-30.
  61. Tabuchi K, Tsuji S, Asaka Y, et al. Ischemia-reperfusion injury of the cochlea: effects of an iron chelator and nitric oxide synthase inhibitors. *Hear Res* 2001;160:31-6.
  62. Van De Water TR, Lallemand F, Eshraghi AA, Ahsan S, He J, Guzman J, et al. Caspases, the enemy within, and their role in oxidative stress-induced apoptosis of inner ear sensory cells. *Otol Neurotol* 2004;25:627-32.
  63. Shinomori Y, Kimura RS, Adams JC. Changes in immunostaining for Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 2 Cl<sup>-</sup>-cotransporter 1, taurine and c-Jun N-terminal kinase in experimental induced endolymphatic hydrops. *Assoc Res Otolaryngol Abstr* 2001;24:24-134.
  64. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear homeostasis and the endocochlear potential. *J Physiol* 2006;576:11-21.
  65. Suzuki S, Takamatsu T, Oyamada M. Expression of gap junction protein connexin43 in the adult rat cochlea: comparison with connexin 26. *J Histochem Cytochem* 2003;51:903-12.
  66. Andrews JC. Intralabyrinthine fluid dynamics: Ménière disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(5):408-12.
  67. Ishiyama G, López I, Ishiyama A. Aquaporins and Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:332-6.
  68. Düwel P, Walther LE, Haasler T, Westhofen M, Lückhoff A. Towards a cellular pathophysiology of Ménière's disease. *Laryngorhinootologie* 2005;84:412-7.
  69. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Ménière's disease and endolymphatic hydrops. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:301-7.



## Parte 2

# Enfermedad de Ménière: aspectos clínicos

Coordinador:  
Herminio Pérez Garrigues



## 1. PROSPER MÉNIÈRE, EL PERSONAJE Y SU ENTORNO CIENTÍFICO Y SOCIAL

Torcuato Labella Caballero

### VIDA DE PROSPER MÉNIÈRE Y SU ENTORNO CIENTÍFICO

El 18 de junio de 1799 (28 de Pradial del año VIII según el calendario oficial de la época) nace en Angers, una pequeña ciudad de provincias, situada al sudoeste de París, Prosper Ménière (figura 1) –así es como escribía él su apellido; la ortografía Ménière se debe su hijo Émile<sup>1</sup>–. En ese mismo año, nace en Tours el famoso novelista Honorato de Balzac, más tarde íntimo amigo de Ménière y al que, según los críticos, tomará como modelo para uno de los personajes de su famosa novela «*Le peau de chagrin*» (el Dr. Horacio Bianchon).

Angers, la capital de la antigua provincia de Anjou, fue y es una ciudad con un gran ambiente cultural. Desde principios del siglo XVIII contaba, por ejemplo, con la *Société des Botanophiles*, que desde 1784 tenía ya su propio *Jardin des Plantes*.

El padre de Ménière pertenecía a una familia de comerciantes radicados desde siempre en la comarca. El matrimonio

Ménière tuvo cuatro hijos, el tercero de los cuales fue Prosper. A los pocos meses de su nacimiento, Napoleón y sus cómplices Ducros y Sieyès perpetraron el golpe de estado que termina con la Revolución Francesa. Así, los cuatro primeros años de la vida de Ménière coinciden con el periodo político del Consulado.

En 1812, el niño Prosper, a los 13 años de edad, ingresa en el Liceo de Angers, donde recibe una esmerada educación en humanidades, lenguas clásicas y ciencias naturales. Su afición por las plantas hace que desde la adolescencia perteneciera a la *Société des Botanophiles* de Angers, de la que llegó a ser vicepresidente<sup>2</sup>.

En 1816 deja el Liceo para entrar, con 17 años, en la flamante Escuela de Medicina de Angers (creada en 1807), donde destacó. Fue galardonado por sus méritos con el premio anual al mejor estudiante durante los años 1817 y 1818.

En 1819 se traslada a París para continuar sus estudios de Medicina en el famoso *Hôtel Dieu*. Acaba brillantemente la carrera en el año 1826 y se le concede la medalla de oro al mejor estudiante de su promoción.

Infatigable trabajador, a los dos años de licenciarse, en 1828, obtiene el doctorado en Medicina, entrando a trabajar en el *Hôtel Dieu* como asistente clínico del famoso cirujano Barón Guillaume Dupuytren, junto al que se formará durante los próximos años<sup>3</sup>. Previamente había publicado algunos artículos: en 1826, «*Mémoire sur la gressese interstitielle*»; en 1828, «*Mémoire sur l'hémorragie cerebral pendant la gressese, pendant et après l'accouchement*»;



Prosper Ménière a los 34 años. Retrato hecho por su paisano Guillaume Bodinier.



y, en 1829, «*Observations et réflexions sur les abcès chroniques qui se développent sur le trajet des côtes*»<sup>4</sup>.

Estando de asistente clínico con Dupuytren se producen los turbulentos acontecimientos de julio de 1830, que acaban con el reinado de Carlos X. Durante aquellos «tres días gloriosos» de finales de julio mueren en París alrededor de 700 personas y 2.000 más sufren heridas de diversa consideración. En el *Hôtel Dieu* ingresan muchos heridos. Ménière, cirujano del hospital, trabaja infatigablemente durante los tres días que duró la revolución, atendiendo a centenares de heridos. Nos dejó su impresión sobre estos sangrientos hechos en su comunicación «*L'Hôtel Dieu de Paris en juillet et aout 1830. Histoire de ce qui s'est passé dans cette hopital pendant et après les Trois Grandes Journes, suivie de details sur le nombre, la gravite des blessures et les circonstances qui les ont rendues fatales*»<sup>4</sup>.

Depuesto Carlos X, es proclamado rey Luis Felipe. En 1832, a los dos años de su reinado, la Duquesa de Berry, nuera del rey derrocado (viuda de su hijo Carlos Fernando desde 1820), ayudada por algunos adversarios de Luis Felipe, vuelve a Francia desde el exilio, con el fin de proclamar rey a su hijo Enrique, al que muchos consideraban el heredero legítimo del trono de Francia. Fracasada la intentona, la Duquesa es detenida y recluida en el castillo de Blaye, cercano a Burdeos. Corren rumores de que ésta estaba embarazada cuando fue detenida y Luis Felipe decide enviar a un médico para que la reconozca y verifique el embarazo. Es designado Ménière, que se traslada al castillo y, tras explorar a la Duquesa, certificó su estado. María Carolina había quedado embarazada del ilustre Conde siciliano Ettore Luccheci Palli, Duque de la Grazia y Príncipe de Campofranco, con el que, al parecer, había contraído nupcias secretas en Roma el año anterior<sup>5</sup>. La Duquesa de Berry, atendida por Ménière, tuvo una hija que murió poco antes de cumplir el año. Fruto de su experiencia «política», Ménière escribió un diario sobre lo acontecido durante esos días, que fue publicado por su hijo Émile Antoine en 1882<sup>6</sup>.

Al volver a París a finales de 1824, Ménière ocupa una plaza de jefe de clínica en el departamento que dirigía Auguste-François Chomel, reconocido profesor de la Fa-

cultad de Medicina de París. Precisamente trabajando con este último fue cuando vio a la paciente cuya entidad clínica describiría más tarde y lo haría famoso.

Durante el año 1835 de nuevo hay un giro importante en la actividad profesional de Ménière. En ese año se había declarado una gran epidemia de cólera en Francia, que estaba asolando materialmente las regiones del Midi. Con el fin de proteger a la población de las regiones vecinas a España, Haute-Garonne y Aude, P. Ménière es comisionado por la Corte para que organice la asistencia sanitaria. Por su eficaz labor, cuando vuelve a París lo nombran Caballero de la Legión de Honor.

En 1836 se convoca a concurso la Cátedra de Higiene, y nuestro protagonista considera que la experiencia adquirida durante la lucha que mantuvo contra el cólera lo había preparado suficientemente para ocupar el cargo, pero la plaza se otorga a otro colega, al parecer menos preparado. Lo mismo le sucedió en otras dos ocasiones cuando optó a ocupar un sillón en la Academia de Medicina de París. De nuevo otros dos compañeros, mejor situados políticamente, le arrebatan el cargo. Prosper Ménière no fue jamás miembro de número de la Academia de Medicina de París, a pesar de colaborar asiduamente con la institución. Sin embargo, sí que alcanzó el rango de profesor agregado de la Facultad de Medicina. Para ello presentó una memoria en latín, titulada «*¿Nun epilepsia aliaequ convulsiones semper a laesione organica pendent?*»<sup>7</sup>. Poco después se produce una circunstancia que le marcará indirectamente de por vida: la muerte del insigne Itard. Muerto Itard, queda libre el cargo de director del Instituto de Sordomudos de París y, gracias a la recomendación del español Orfila, es propuesto para ocuparlo. El propio Ménière dice que a partir de ese momento se dedicó a la otología «no por mi gusto, sino por deber»<sup>8</sup>. Paradójicamente, la fortuna hizo que, de todos los cargos que ocupó Ménière a lo largo de su vida, éste, para el que estaba menos preparado, fuera sin embargo el que le hiciera entrar por la puerta grande en la Historia de la Medicina.

La actividad profesional de Ménière se va a desarrollar desde entonces en el 256 de Rue Saint-Jacques, sede la insti-

tución. A sus facetas anteriores de cirujano, internista, obstetra e higienista, va a añadir ahora la de aurista (término con el se conocía en el siglo XIX a los médicos que se dedicaban al estudio de las enfermedades del oído), a la que se dedicará en cuerpo y alma durante el resto de su vida. Se dice que era un clínico sagaz y un trabajador infatigable. A los tres años de dedicarse a su nuevo quehacer, en 1841, ya publica un trabajo sobre otología: «*Mémoire sur l'exploration de l'appareil auditif*».

La febril actividad profesional de Ménière junto a sus «pobres sordomudos»<sup>9</sup>, como él decía, no le impide publicar otros trabajos sobre la nascente audiología, de los que destacan: «*De la guérison de surdi-mutié et de l'éducation des sourds-muets*», en 1853, y «*Du mariage entre parents considéré comme cause de la surdi-mutié congénitale*», en 1856.

Tiene tiempo incluso para traducir, desde una versión inglesa –porque desconocía el alemán–, el libro de otología de

Wilhem Kramer, que había sido publicado en 1833, lo que le lleva nada menos que nueve años (desde 1838 hasta 1847)<sup>10</sup>. Era costumbre durante la época que los traductores intercalaran notas y observaciones propias en la obra traducida, y Ménière, siguiendo la norma, dio a conocer el caso de la joven que más tarde le daría fama. Curiosamente, no consignó que padeciera vértigo, lo que posteriormente fue motivo de controversia, como veremos más adelante<sup>2</sup>.

Es raro que pasara desapercibida, sobre todo para Ménière, la historia clínica que Itard relata en su libro de otología, donde se relaciona un traumatismo de oído con un vértigo rotatorio<sup>11</sup> (figuras 2 y 3).

## LA FAMOSA COMUNICACIÓN A LA ACADEMIA IMPERIAL Y SU PUBLICACIÓN EN LA GACETTE MÉDICALE DE PARÍS

El día 8 de enero de 1861, Ménière presenta una comunicación en la Academia Imperial de Medicina titulada

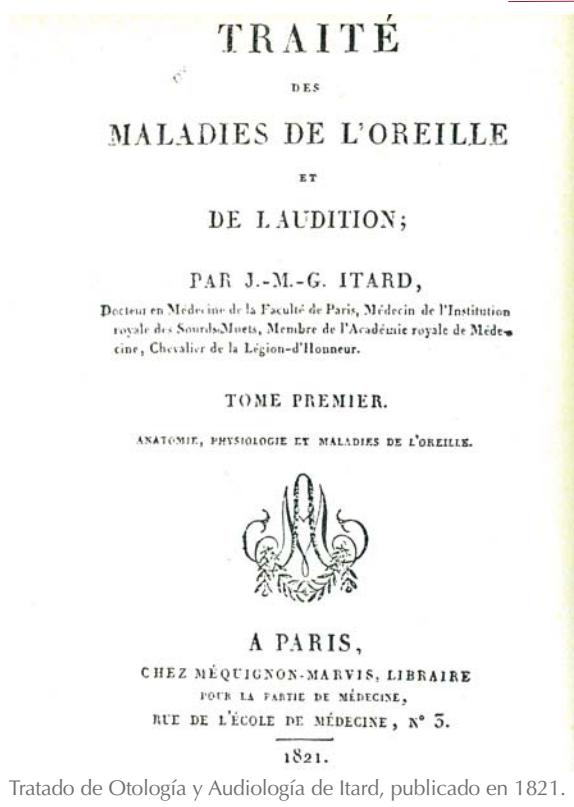


Figura 2

Tratado de Otología y Audiología de Itard, publicado en 1821.

### 1.1. J.-M.-G. ITARD: An interesting case described before Ménière's disease was recognized as a separate clinical entity (1821)

XLIV<sup>me</sup> OBSERVATION. — "En 1774, une dame, âgée d'environ 46 ans, d'un bon tempérament, et qui n'avait été jamais sujète aux maux de nerfs, sentant quelque démangeaison dans l'oreille, se servit d'une aiguille à tricoter pour se gratter. Dans le même instant quelqu'un étant entré dans la chambre, elle tourna la tête tout-à-coup, et s'enfonça brusquement et fortement l'aiguille dans le conduit de l'oreille. A l'instant elle sentit une douleur horrible et un trouble inexprimable; il lui parut que la chambre, elle-même, et tout ce qui l'environnait tournait sens dessus dessous; l'aiguille, comme repoussée avec force, alla tomber à quelques pas, mais il paraît que la violence seule de la douleur la lui fit retirer avec la main. Cet état de vertige fut accompagné de spasme, et de contractions telles, que tout son corps était courbé, sa tête rapprochée des genoux, et ses jambes fléchies au point de ne pouvoir poser le pied par terre; les traits de son visage retirés et contractés exprimaient la plus grande angoisse. Elle éprouvait en même temps des nausées et des vomissements très-violents et très-douloureux. On employa pendant quatre jours toutes sortes de remèdes antispasmodiques, sans le moindre succès, et l'on commençait à craindre beaucoup pour les jours de la malade, lorsqu'une de ses amies vint le soir du quatrième jour disant qu'elle avait une liqueur qui la guérirait sûrement: elle lui en injecta dans l'oreille blessée avec une seringue; ce qui la soulagea promptement; et fit d'abord cesser les vomissements; ensuite les vertiges et les spasmes se calmèrent peu-à-peu en continuant les injections de cette liqueur, dont la dame faisait un secret, et qui n'était qu'une solution de plomb. Le goût sucré que la malade sentit peu après qu'on lui en eut injecté dans l'oreille, découvrit aisément la présence de ce métal. Mais cette circonstance prouva en même temps que la membrane du tympan était percée, et que la liquer avait pénétré dans la bouche par la trompe d'Eustachi.

"Quoique les principaux accidents eussent cessé, la malade resta encore fort long-temps ébranlée, et sur-tout incapable de supporter un bruit un peu

XLIV observación del libro de Itard, donde se describe un típico ataque de vértigo laberíntico, acompañado de un importante cortejo vegetativo, debido a un traumatismo directo sobre la caja timpánica con una aguja de calcetar.

Figura 3

«Sur une forme de surdit  grave dépendant d'une lésion de l'oreille interne»<sup>12</sup>, en la que su autor hace cuatro proposiciones (figura 4):

1. Un aparato auditivo completamente sano puede verse afectado bruscamente por trastornos funcionales consistentes en ruidos de naturaleza variable, continuos o intermitentes. Estos ruidos se acompañan generalmente de una disminución más o menos importante de la audición.
2. Estos trastornos funcionales que asientan en el oído interno dan lugar a manifestaciones de supuesto origen cerebral, tales como vértigos, mareos, marcha inestable, sensación de giro y caída. La mayoría de las veces se acompañan de náuseas, vómitos y un estado sincopal.
3. Estas crisis, que son intermitentes, no tardan en seguirse de sordera más o menos grave, y en ocasiones el oído puede quedar de forma completa y súbitamente abolido.
4. Todo lo anterior nos lleva a creer que la lésion material que causa estos trastornos funcionales reside en los conductos semicirculares<sup>12</sup>.

Durante la intervención y apoyado en sus observaciones, desmintió la hipótesis de que los vértigos acompañados de hipoacusia y acúfenos se debieran a una congestión cerebral, como se admitía en aquella época. Fue muy criticado por esto<sup>13</sup>. El texto de la comunicación, como era costumbre, se remitió a una comisión para que considerara su valor y si merecía publicarse<sup>2</sup>. Para apoyar su hipótesis pu-

blic  otros casos con hipoacusia y vértigo en los números de febrero, abril y junio de la *Gazette Médicale* de ese mismo año<sup>14</sup>.

En la década siguiente, 12 años después de su muerte, comienza a reconocerse su labor. Aunque se dice que fue Charcot el que creó el epónimo enfermedad de Ménière para denominar la triada de acúfenos, vértigo e hipoacusia en 1874<sup>15</sup>, parece ser que previamente Politzer, discípulo de Ménière, lo había usado en un artículo publicado en los *Archives für Ohrenheilkunde* de 1867<sup>10</sup>.

###  HUBO MÁS DE UNA JOVEN SORDA EN LAS DESCRIPCIONES DE MÉNIÈRE?

Uno de los aspectos más vidriosos de la biografía científica de Ménière es que en tres ocasiones diferentes (1848, 1853 y 1861) describe el caso de una joven menstruando que queda sorda después de hacer un viaje durante el invierno en un coche descubierto<sup>16</sup>. En las descripciones de 1848 y 1861, la joven muere a los pocos días; sin embargo, la de 1853 se cura y vive muchos años después. Por otra parte, «las jóvenes» de 1848 y 1853 padecen sólo hipoacusia grave y acúfenos, pero no vértigo; mientras que la de 1861, además de lo anterior, y como síntoma principal, sufre un intenso vértigo, con importantes manifestaciones vegetativas. No se sabe el motivo por el que Ménière varió datos clave de la historia clínica (supervivencia a la enfermedad o muerte, con la consiguiente autopsia, y la presencia o no de vértigo).

En las descripciones de 1848 y 1861, la paciente muere y Ménière hace la autopsia y estudia los huesos temporales. En la necropsia de 1848 dice: «*He encontrado en todo (este y los siguientes textos en negrita los ha destacado el autor) el laberinto una suerte de linfa plástica, rojiza, que da la impresión de estar producida por una exudación de todas las superficies membranosas que tapizan el oído interno*». Sin embargo, en la descripción de 1861 dice: «... *Encuentro por toda lesión los conductos semicirculares repletos de una materia roja, plástica, suerte de exudación sanguínea de la que apenas se perciben algunas trazas en el vestíbulo y que está ausente en el caracol*»<sup>16</sup>.

Nous résumons ce travail en un certain nombre de propositions que voici :

1<sup>o</sup> Un appareil auditif, jusque-là parfaitement sain, peut devenir tout à coup le si ge de troubles fonctionnels consistant en bruits de nature variables, continus ou intermittents, et ces bruits s'accompagnant bientôt d'une diminution plus ou moins grande de l'audition.

2<sup>o</sup> Ces troubles fonctionnels ayant leur siège dans l'appareil auditif interne peuvent donner lieu à des accidents réputés cérébraux, tels que vertiges, étourdissements, marche incertaine, tournoiement et chute, et de plus ils sont accompagnés de nausées, de vomissements et d'un état syncopal.

3<sup>o</sup> Ces accidents, qui ont la forme intermittente, ne tardent pas à être suivis de surdité de plus en plus grave, et souvent l'ouïe est subitement et compl tement abolie.

4<sup>o</sup> Tout porte à croire que la lésion matérielle qui est cause de ces troubles fonctionnels réside dans les canaux demi-circulaires.

Conclusiones a las que llega Ménière en la comunicación que present  en la Academia Imperial de Medicina el día 8 de enero de 1861.

En la descripción de 1848, que interpola en la traducción del libro de Kramer, dice lo siguiente: «... De una joven afecta de sordera completa y absoluta en el corto espacio de algunas horas. Había viajado en un coche descubierto y se había expuesto por la noche a un frío muy intenso estando con la regla. **Perdió el oído sin tener el menor dolor. La muerte le sobrevino pronto, lo que me permitió diseccionar con cuidado los dos temporales. Encontré en todo el laberinto una suerte de linfa plástica y rojiza que daba la impresión de ser el producto de una exudación de todas las superficies membranosas que tapizan el oído interno**»<sup>16</sup>.

En su libro «De la guérison de la surdi-mutité et de l'éducation des sourds muets» habla de: «... Una joven con buena salud viaja en invierno en el pescante de una diligencia; está con la regla; el frío es muy grande, sobre todo durante la noche. Llega a París después de 48 horas de viaje; está **muy mareada, inestable; como si estuviera ebria; se queja de cefaleas y ruidos en los oídos; el flujo menstrual le cesa; no comprende nada, porque apenas distingue los ruidos de las palabras. Se usaron todos los medios del arte para remediar estos casos; la salud general se restableció, pero quedó con el oído perdido completamente, siendo normal la más minuciosa exploración de todas las partes accesibles del oído, puesto que no se descubrió ninguna alteración. Después de muchos años persiste la sordera con el mismo grado, a pesar de haberse hecho todo lo posible para remediarla**»<sup>16</sup>.

En el número de la *Gazette Médicale* de París de 21 de septiembre de 1861<sup>12</sup> ve la luz el famoso trabajo titulado «Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme» (figura 5). En él dice lo siguiente: “Ya hablé en otra ocasión hace mucho tiempo (se supone que habla de la descripción que hizo en la traducción del libro de Kramer) de una joven que estando con el periodo hizo un viaje durante una fría noche de invierno en el pescante de una diligencia y que tuvo una sordera completa y súbita. Ingresada en el Servicio de M. Chomel, presentaba como síntomas principales vértigos continuos y al menor esfuerzo para moverse tenía vómitos. La muerte le sobrevino el quinto día. La necropsia demostró que el cerebro, el cerebelo y la médula espinal esta-

ban absolutamente libres de cualquier alteración, pero como la paciente había quedado completamente sorda, oyendo perfectamente antes, le extraje los temporales con el fin de investigar cuál podía haber sido la causa de esta sordera que le sobrevino con tanta rapidez. Encontré **por toda lesión los conductos semicirculares repletos de una materia plástica de color rojo, como una suerte de exudación sanguinolenta de la cual apenas se encontraban algunas trazas en el vestíbulo y nada en el caracol**<sup>12</sup> (figura 6).

Que no mencionara la presencia de los vértigos en la primera descripción puede achacarse a que no relacionara la pérdida auditiva con el trastorno del equilibrio, achacado en esa época indefectiblemente a un problema cerebral. Por el contrario, cuando hace su última descripción, había visto muchos casos en los que coexistían vértigos, acúfenos e hipoacusia. Prueba de ello es que, en su famoso trabajo de 1861, comienza con la descripción de los vértigos, con fuerte cortejo vegetativo, acompañados de hipoacusia y acúfenos, que sufría periódicamente un hombre joven y ro-

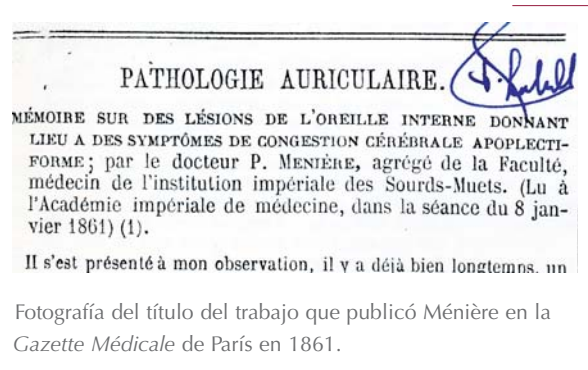


Figura 5

Fotografía del título del trabajo que publicó Ménière en la *Gazette Médicale* de París en 1861.

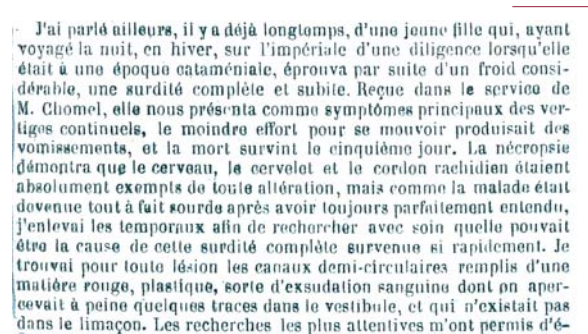


Figura 6

Fragmento del trabajo de Ménière en el que se describe el caso de la famosa joven.

busto; éstos se repetían intermitentemente y durante las intercrisis se encontraba perfectamente<sup>12</sup> (figura 7).

Es más difícil comprender por qué en la descripción de la segunda joven dijera que vivió muchos años; al contrario que «las otras dos», que mueren a los pocos días de sufrir la enfermedad.

Un homme jeune et robuste éprouve subitement, sans cause appréciable, des vertiges, des nausées, des vomissements; un état d'angoisse inexprimable anéantissait les forces; le visage pâle et baigné de sueur annonçait une syncope prochaine. Souvent même le malade, après s'être senti chancelant, étourdi, était tombé à terre sans pouvoir se relever; couché sur le dos, il ne pouvait ouvrir les yeux sans voir les objets environnants tourbillonner dans l'espace; le plus léger mouvement imprimé à la tête augmentait les vertiges et les nausées; les vomissements se renouvelaient dès que le malade essayait de changer de position. Ces accidents, hâtons-nous de le dire, n'avaient aucun rapport avec l'état de plénitude ou de vacuité de l'estomac; ils survenaient au milieu d'une santé irréprochable; ils duraient peu, mais leur caractère était tel que les médecins appelés croyaient à une congestion cérébrale et prescrivaient un traitement en rapport avec cette vue étiologique.

Fragmento del trabajo de Ménière en el que se relata el vértigo que periódicamente padece un joven sano y robusto, y cuyo cuadro clínico concuerda con el de un típico hidrops endolinfático.

Figura 7

## LA VIDA SOCIAL DE PROSPER MÉNIÈRE

Lo más interesante de la vida social de Prosper Ménière transcurre desde que es un joven licenciado hasta su muerte, es decir, desde los últimos años de la década de los 20 hasta 1862. Durante su juventud se desenvolvía en los ambientes culturales de la vanguardia parisina, pues no en vano era amigo de Víctor Hugo, Honorato de Balzac y Franz Liszt<sup>17</sup>.

Ménière también era amante de la ópera italiana<sup>2</sup> y asistía con regularidad a las representaciones. Igualmente, le gustaban los estrenos teatrales y procuraba no perderse ninguno. A este respecto es interesante reseñar que, íntimo amigo del entonces famoso crítico de teatro Janin, se cuenta que en alguna ocasión en que no pudo asistir al teatro por padecer un doloroso ataque de gota, ni corto ni pere-

zoso, Ménière iba a casa de su amigo después de la representación y se la contaba detalladamente. Con estos datos, Janin redactaba la crítica de la función como si la hubiera visto con sus propios ojos<sup>9</sup>.

Además de su producción científica, conocedor a fondo de los clásicos, escribió algunas obras sobre la práctica de la Medicina en la antigüedad, entre las que destacan: «*Études médicales sur les poètes latins*» y «*Cicéron Médecin. Étude Médico-Littéraire*»<sup>7</sup>. Su afición por la botánica hizo que escribiera también sobre las orquídeas.

Escritor compulsivo, se carteaba frecuentemente con una sobrina y con su viejo amigo Lachese, de Angers<sup>14</sup>. Gracias a esta correspondencia, conocemos algunos aspectos de la vida de Ménière que de otra forma hubieran pasado desapercibidos. En algunas de las cartas se queja de la gran cantidad de trabajo que tiene. Incluso los domingos tenía que ver pacientes, además de cumplir con su trabajo en el Colegio de Sordomudos<sup>9</sup>.

De forma inesperada, un frío día de invierno, el 7 de febrero de 1862, a consecuencia de una grave pulmonía, muere en París.

Como colofón, diremos que Ménière contribuyó al desarrollo del conocimiento médico a través de su famosa descripción, modelo del método anatomo-clínico, que consiste en seguir la evolución del paciente desde la clínica hasta, si muere, la sala de autopsias, y demostrar qué lesión produce los síntomas.

Fue además un hombre instruido, interesado por amplios sectores de la cultura, desde la botánica hasta los clásicos latinos, pasando por la música. Precisamente, justo antes de morir estaba terminando su obra «*Journal du Dr Prosper Ménière. Mémoires anecdotiques sur les salons du second empire*», en las que contaba divertidas historias sobre poetas, escritores y políticos de la época<sup>18</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Legent F, Gousevitch D, Verry E, Morgan AH, Michel O. Prosper Ménière. Auriste et érédite. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1999. p. 2.
2. Baloh RW. Prosper Ménière and his disease. Arch Neurol 2001;58:1151-6.
3. Fernández VJM, Fernández PLJ. Barón Guillaume Dupuytren. An Med Asoc Med Hosp ABC 2004;49:156-8.
4. [www.whonmwdit.com/doctor.dfm.1859.html](http://www.whonmwdit.com/doctor.dfm.1859.html).
5. Bianco di San secondo Biondi C. Un personaggio scomodo. Maria Carolina di Borbone delle Due Sicilie, Duchessa di Berry. [www.vivant.it/pagine/le\\_conferenze/29.doc](http://www.vivant.it/pagine/le_conferenze/29.doc).
6. Ménière P. La captivité de madame la Duchesse de Berry a Blaye dans 1833. Journal du Docteur P. Ménière. 2 vol. Paris: Calmann Lévy; 1882 (Cit. por Fersquet JL. Agosto de 2006 [www.historiadelamedicina.org/meniere.html](http://www.historiadelamedicina.org/meniere.html)).
7. Hawkins JE. Sketches of Otohistory. Part 5: Prosper Ménière: Physician, Botanist, Classicist, Diarist and Historian. Audiol Neurotol 2005;10:1-5.
8. Wells WA. Dr. Prosper Ménière. A historical sketch. Laryngoscope 1947;57:275-93.
9. Pappas DG, McGuin MG. Unpublished letters from Prosper Ménière: a personal silhouette. Am J Otol 1993;14:318-25.
10. Rizzi M. Vida y obra de Prosper Ménière. An ORL Mex 2000;45:184-9.
11. García Ballester J, Olagüe P, Ciges M. Classic in modern otology. Pub. Universidad de Granada. Granada; 1978.
12. Ménière P. Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme. Gaz Med Paris 1861;16:597-601.
13. Fresquet JL. Prosper Ménière (1879-1982). Agosto de 2006 en [www.historiadelamedicina.org](http://www.historiadelamedicina.org).
14. Atkinson M. Ménière's original papers. Acata Otolaryngol Suppl 1961;162:1-78.
15. Beasley NJ, Jones NS. Ménière's disease: evolution of a definition. J Laryngol Otol 1996;110:1107-13.
16. Legent F. Les tríos jeunes filles de Prosper Ménière. La lettre de l'Oto-Rhino-Laryngologie. N° 290 Janvier/fevrier; 2004.
17. Thorp MA, James AL. Prosper Ménière. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). Vol. 366. December 17/24/31; 2005.
18. Fiessinger CA. Biographie du Docteur Prosper Ménière, Professeur Agrégé à l'École de Médecin en Chef des Sourds-Muets, Chevalier de la Légion d'Honneur, 1799-1862: Journal de Docteur Prosper Ménière, Publié par son fils le Dr. É Ménière. Paris: Plon-Nourrit; 1903. p. ix-xxii.



## 2. ASPECTOS HISTÓRICOS RELEVANTES EN EL CONOCIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE, SIGLOS XIX-XXI

Julio Joaquín López Moya, José Carlos Casqueiro Sánchez, Jesús Ramos Fernández

La importancia del conocimiento histórico de la enfermedad de Ménière (EM), con independencia de la idoneidad del caso en que fue descrita, radica en que es la primera enfermedad en ser diagnosticada como consecuencia de una lesión localizada en el oído interno y, por tanto, tiene el honor de dotar de carta de naturaleza al síntoma vértigo y de inaugurar un nuevo concepto y una nueva forma de entender la patología asociada a dicho síntoma. Las enfermedades del oído interno, desde entonces y ya para siempre, se desgajan de los cajones taxonómicos en que los tratados de patología contemporáneos las habían situado.

Si la EM constituye una nueva forma de comprender e interpretar el síntoma vértigo, nos cabe plantearnos el interrogante de cómo se entendía, se diagnosticaba y se trataba a los enfermos que sufrían vértigo en otras épocas. Iniciaremos nuestra descripción a partir del siglo XIX, cuando se produce un cambio radical en la concepción científica de la Medicina. El estudio de los signos y síntomas se verá siempre acompañado de un correlato anatómico resultante de la difusión y estandarización de las autopsias y del nacimiento y el desarrollo de la anatomía patológica, unida a una experimentación y una investigación muy regladas, con modelos experimentales en el laboratorio.

En este siglo hay dos figuras contemporáneas que son capitales para entender el concepto de las enfermedades vestibulares: Purkinje y Flowrens.

Purkinje (figura 1) es el primero en diferenciar entre el síntoma «inestabilidad» y el «vértigo rotatorio». Sospechó la existencia de los canales semicirculares e intuyó el concepto de nistagmo. Atribuyó como causa patogénica de



Figura 1

Jan Purkyně.  
1787-1869.

las enfermedades vestibulares «la perturbación que ejerce la influencia dinámica del cerebro sobre la motricidad del cuerpo».

Flowrens (figura 2) fue menos clínico y más investigador, y sus logros se desarrollan dentro de un ambiente experimental. Su método y objeto de estudio fue el palomo, y su investigación se basaba en realizar secciones de los canales semicirculares. Observó que cuando se secciona el canal semicircular horizontal, se produce un movimiento reactivo horizontal, y de forma análoga pero en sentido vertical cuando se seccionaba el canal semicircular vertical. Además, por primera vez intuyó y describió la función del nervio vestibular. Sus aportaciones a la fisiología del sistema vestibular deben considerarse como geniales y ha legado a la historia de la Otorrinolaringología las famosas leyes que llevan su nombre y que aún hoy constituyen el primer paso para el conocimiento de la fisiología del sistema vestibular.





Figura 2

M.J.P. Flowrens.  
1794-1867.

Ménière fue contemporáneo de ellos y en 1861 describió la enfermedad que lleva su nombre. Desgraciadamente, estos tres ilustres médicos, que representan las tres formas de entender la Medicina (la intuición y la anatomía patológica de Ménière, la experimentación en el laboratorio de Flowrens y el estudio clínico de los signos y síntomas de Purkinje), parece ser que no tuvieron contacto directo entre sí, a pesar de haber vivido en un mismo tiempo y lugar.

La comunidad científica de su época otorgó un importante crédito a los hallazgos expuestos por Ménière, y gracias a ello las enfermedades vestibulares adquirieron carta de naturaleza; pero, por otra parte, también era consciente de la falta de conocimientos para poder comprender y entender su fisiología y conseguir en definitiva, alejados del empirismo, adoptar un enfoque y un tratamiento científicos. Estos hechos se irán subsanando gracias a una cadena de acontecimientos y descubrimientos que se sucederán a partir del último tercio del siglo XIX y en el siglo XX.

En 1870, Goltzes es el primero en señalar que los canales semicirculares tienen relación exclusivamente con el equilibrio y no con la audición. Formuló su teoría «hidrostática», en la que refería que los canales semicirculares serían estimulados por el peso de los fluidos que contienen. Aunque su teoría es rechazada, constituyó el inicio para que otros autores, como Ernst Mach, Joseph Breuer o Alexander

Crum-Brow, describieran que los canales semicirculares funcionan como acelerómetros angulares.

El avance de los medios técnicos de la microscopía hace posible que en 1869 Boettcher mostrara y describiera el saco endolinfático, el utrículo y el sáculo. Hasse, cinco años más tarde, acuñó el nombre científico definitivo de «*saccus endolinphaticus*».

En 1871, Knapp sugirió que la EM sería el resultado de la elevación de la presión intracoclear, en comparación con otra enfermedad de comportamiento similar, como el glaucoma. Por ello, durante algún tiempo se le denominó «aura glaucoma». Su novedosa teoría se adelantaba 50 años a los conocimientos fisiológicos de su época y no poseían ni sustento anatómico ni científico para demostrarla.

Politzer –el patriarca de la Otorrinolaringología moderna– en 1862 y posteriormente Voltolini en 1867 confirmaron las observaciones de Ménière, y en 1874 Charcot respaldó la nueva concepción de la enfermedad vertiginosa y le dio carta de naturaleza realizando un curso en la Universidad de París dedicado especialmente al vértigo.

El final del siglo XIX y el siglo XX aportaron nuevos conocimientos tanto desde el punto de vista clínico como diagnóstico y terapéutico sobre aquellas enfermedades cuyo síntoma principal es el vértigo, diferenciándolas de otras patologías. De esta forma se abría un nuevo horizonte de las enfermedades otoneurológicas.

Apareció entonces la figura ciclópea de Robert Barany (figura 3) y su contribución al conocimiento de la fisiología y la exploración del sistema vestibular. Trabajando primero en Viena y posteriormente en Upsala, puso en marcha el descubrimiento y la aplicación de los test calóricos, rotatorios y galvánicos; le fue concedido el premio Nobel en 1915 por sus trabajos. Su vida estuvo llena de avatares. Con independencia del azar que motivó sus descubrimientos, no se libró de ser acusado de plagio por sus contemporáneos y posteriormente sancionado y apartado de su actividad profesional. Movilizado como médico, se vio envuelto en los horrores y la sinrazón de la Primera Guerra Mundial, y des-

pués de haber sido hecho prisionero por el ejército ruso fue canjeado por un importante oficial ruso. Estos hechos le dieron la posibilidad de poder recibir en persona su condecoración y los honores correspondientes como investigador y premio Nobel.

Georges Portman (figura 4) es otra de las figuras que jalonan la historia y el descubrimiento de la EM. Convencido de que el aumento de presión era la causa fisiopatológica de la enfermedad, propuso en 1927 la operación de drenaje del saco endolinfático. Este hecho, contemplado a la luz de los conocimientos científicos y de las posibilidades técnicas del inicio del siglo XX (ausencia de medios

ópticos magnificadores, anestesia precaria y en plena era preantibiótica), constituye un hito de singular importancia que sitúa a sus autores como pioneros y aventureros de la Medicina.

Todavía hoy en día, 147 años después de Prosper Ménière, desconocemos la etiología de la enfermedad y tenemos grandes dificultades para abordar el tratamiento científico de la misma. A lo largo de todos estos años, se han hecho importantes descubrimientos sobre su fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Reseñaremos los que, a nuestro juicio, son más importantes.

El descubrimiento de lo que realmente estaba sucediendo en el interior del oído en la EM se debe a Charles Skinner Hallpike (figura 5) (1900-1979). Este insigne médico trabajó conjuntamente con el neurocirujano Hugh Cairns en el Hospital de Londres. Cairns había trabajado anteriormente en Boston, y se trasladó a Londres para fundar el departamento de Neurocirugía. Ambos autores publicaron en 1938<sup>1</sup> los hallazgos histopatológicos de los huesos temporales, obtenidos de las necropsias de dos enfermos de EM que habían fallecido por otras causas. Por primera vez se ponía en evidencia el hecho de que en estos enfermos existía una dilatación del sáculo y de la escala media, y una obliteración de los espacios perilinfáticos del vestíbulo y la escala del vestíbulo. Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por Yamakawa<sup>2</sup> en Osaka. A partir de en-



Figura 3

Robert Bárány.  
1879-1936.



Figura 4

Georges Portmann.  
1890-1986.



Figura 5

Charles Skinner  
Hallpike. 1900-1979.

tonces, se sucedieron una cadena de descubrimientos que fueron alumbrando la posible etiopatología de la EM.

En 1950, Naito<sup>3</sup> en Osaka, trabajando con cobayas, reprodujo un hidrops endolinfático (HE) mediante la obstrucción del conducto endolinfático. Posteriormente, Kimura<sup>4</sup> perfeccionó el método y en la actualidad es el más utilizado. En 1952, Tasaki y Fernández<sup>5</sup>, tomando como modelo experimental la cobaya y utilizando los potenciales evocados auditivos como procedimiento de exploración, observaron que, cuando perfundían el segmento perilinfático de la cóclea con un 0,25% de una solución ringer, conseguían reducir las respuestas del microfónico coclear y del potencial de acción de forma reversible. Hay que tener en cuenta que entonces aún no se conocían las diferencias que existen en la concentración iónica entre líquidos endolinfáticos y perilinfáticos.

En 1954, Tasaki, Davis y Eldredge<sup>6</sup>, utilizando también como modelo de ensayo la cobaya, obtienen el potencial endolinfático y los microfónicos cocleares. Para ello utilizan un electrodo que hacían progresar sobre la escala timpánica a través de la membrana basilar, dentro de la escala media. Describen que el lugar idóneo para obtener los potenciales endolinfáticos positivos lo constituye la lámina reticular y no la lámina basilar, y demuestran que una solución isotónica rica en cloruro de potasio deprime los microfónicos y el potencial de acción cuando se introduce en la escala timpánica, pero no cuando dicho procedimiento se lleva a cabo sobre la escala vestibular.

También en 1954, Smith, Lowry y Wu<sup>7</sup>, utilizando técnicas microquímicas para medir la concentración de electrolitos en los fluidos laberínticos, encontraron que la endolinfa, al contrario que la perilinfa, contiene una alta concentración de potasio (140 mEq/litro) y una baja concentración de sodio (5 mEq/litro). En la actualidad conocemos que la concentración de potasio a dichos niveles y magnitudes es tóxica para el tejido neural e inhibe la excitación sensorial y la transmisión neuronal. Estos autores también señalaron que, en los líquidos perilinfáticos y endolinfáticos, las concentraciones de sodio y potasio eran inversas. Con ello comenzaron a establecer las bases del conocimiento de la

hemostasis entre los diferentes compartimentos y líquidos del oído interno.

En 1959, H.F. Schuknecht<sup>8,9</sup> realizó el descubrimiento de los «canalículos perforantes» en la lámina espiral ósea de la cóclea del gato. Estos pequeños orificios miden de 1,7 a 5 nanomicras de diámetro y fueron encontrados y localizados a aproximadamente 0,2 mm de la habénula perforata, en una distribución espiral a través de las tres volutas de la cóclea. Estos minúsculos poros fueron posteriormente bien identificados por la microscopia de barrido electrónico en la chinchilla por Lim y Kim<sup>10</sup> y en la rata de Guinea por Tanaka et al.<sup>11</sup>.

Laurence y McCabe<sup>12</sup> en 1959, apoyándose en los hallazgos obtenidos de la evidencia de ruptura, alteración y reparación del laberinto membranoso en especímenes post mortem, retomaron la hipótesis que señalaba que la ruptura de las membranas dilatadas del laberinto membranoso es la responsable de los síntomas apoplectiformes de la EM. Esto había sido descrito previamente por algunos otopatólogos, incluidos Hallpike y Cairns en su descripción del HE en 1938. La naturaleza episódica de los síntomas sería consecuencia de una hipotética reparación de las membranas en las fases de intercrisis, y será el testigo de la distensión recurrente y periódica del laberinto membranoso. Este hecho fue demostrado posteriormente por Kimura<sup>13</sup>, que evidenció cómo las paredes utriculares del laberinto membranoso de la rata de Guinea se curan rápidamente después de inducir quirúrgicamente lesiones en los canales semicirculares.

En 1965, Dholman y Jonson<sup>14</sup>, utilizando como animal de experimentación el mono, simulaban un ataque de vértigo de Ménière mediante la perfusión del espacio perilinfático con una solución que contenía potasio en concentración similar a la de la endolinfa. Silverstein<sup>15</sup>, trabajando en el gato, y Hozawa<sup>16</sup>, trabajando en la rata de Guinea, obtuvieron resultados similares. En 1966, Silverstein y Schuknecht<sup>17</sup> observaron que los fluidos extraídos mediante un orificio practicado en la platina de enfermos con EM presentaban unas concentraciones de electrolitos comparables con los de la endolinfa. Esta observación establecía, de facto, que la perilinfa en la EM mantiene unas altas concentraciones de potasio.

Por tanto, existen evidencias científicamente probadas que confirman que la fisiopatología de la EM es secundaria a una alteración de la concentración de electrolitos en la endolinfa, función que es presumiblemente debida a un funcionamiento anormal del saco endolinfático. Estos hechos están corroborados con los hallazgos radiológicos de J.D. Clemis y G.E. Valvassori<sup>18</sup>, que muestran que en muchas ocasiones no se consigue identificar con normalidad el conducto endolinfático y se encuentra una gran incidencia de hipoplasia, atrofia u obstrucción del canal y del saco endolinfáticos en pacientes con EM.

### ASPECTOS HISTÓRICOS RELEVANTES EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LOS VÉRTIGOS

En 1874, Charcot, basándose en el hecho constatado clínicamente de que los mareos se detenían cuando la persona se volvía sorda, ya presintió que posiblemente la sección del VIII par debería dar resultado para tratar el vértigo de Ménière. En 1901, Lannois y Jaboulay describieron y realizaron la sección del VIII par por vía intracraneal, pero desgraciadamente el enfermo murió. Parry, en 1904, fue el primero en intentar el tratamiento quirúrgico de los enfermos que sufrían vértigo seccionando el VIII par craneal mediante una vía neuroquirúrgica. Milligan y Cake, en el mismo año, también fueron precursores en la cirugía del vértigo al abrir el canal semicircular externo.

Desde un principio existen dos tendencias quirúrgicas para abordar el tratamiento de los vértigos. La que actúa sobre el VIII par, que fue liderada y preconizada en 1936 por K.G. Mc Kenzie, y la que aborda el laberinto sin entrar en el cerebro, entre cuyos precursores encontramos a Cairn en 1933, Aubry y Ombredanne en 1935, y Simonetta en 1936.

Durante algún tiempo parece que el favor de la cirugía estuvo del lado de aquellos cirujanos que preconizaban la sección del nervio vestibular por vía intracraneal, siendo Dandy en 1941 su mayor exponente al presentar 401 intervenciones, con una única muerte posquirúrgica. Los datos no dejan de ser controvertidos, puesto que la mayoría de los cirujanos contemporáneos que practican dicha técnica son menos optimistas y señalan una incidencia de mortalidad

alrededor de un 5%, además de otros tipo de complicaciones no desdeñables, como problemas cerebelosos o inestabilidad residual, que es equiparable, en cuanto a su gravedad, a los síntomas que presentaba previamente el paciente.

Con el paso del tiempo, las intervenciones que se llevaban a cabo sobre el canal semicircular externo o el laberinto, por tener menos complicaciones, se convirtieron en la indicación quirúrgica más frecuente. Muchos otros autores, buscando también evitar las complicaciones posquirúrgicas, optaron por técnicas que utilizaban un agente físico o químico. Entre estas técnicas, tenemos la alcoholización propuesta por Cotorino en 1908 y posteriormente utilizada por Peacock y Wright, que consistía en inyectar alcohol a través de la platina; en 1953, Day utilizó la coagulación a través de la fenestración del canal semicircular externo; en 1952, Krejci utilizó la ultrasonoterapia sobre el canal semicircular externo; y, en 1966, Wolfson utilizó la criocauterización sobre el promontorio y el CSE.

Sin embargo, todos estos procedimientos comportaban un alto grado de parálisis faciales, por lo que tarde o temprano fueron abandonados y sustituidos por procedimientos «supuestamente menos agresivos»; entre ellos, encontramos la ablación de los ganglios superiores de la cadena simpática cervical, propuesta en 1934 por Mogan y Baumgartner; la cocainización o la ablación del ganglio estelar, basándose en la hipotética teoría del espasmo vascular como causa etiopatogénica, propuesta por Passe y Symur en 1948; o la simpatectomía cérvico-torácica publicada por Strong en 1957. En 1957, Schuknecht utilizó la aspiración del vestíbulo a través de laberinto membranoso para destruir completamente el mismo.

Debido a la teoría fisiopatológica que hacía responsable a la hipertensión del líquido endolinfático de la tríada sintomática del vértigo de Ménière, otros autores optaron por la utilización de procedimientos descompresivos o evacuadores de los líquidos. Fick, en 1964, concibe la saculotomía, consistente en perforar el sáculo a través de la platina. Posteriormente, en 1967, D. Cody, K. Simonton y Hallberg van más allá y describen una intervención que

consiste en introducir en el vestíbulo, a través de la platina, un pequeño clavo, de forma que, cuando se distendiera el sáculo, se pinchara con el clavo y se descomprimiera. En 1975, H. Martin propone la platinotomía descompresiva, consistente en perforar la platina y dejar una fístula permanente. A pesar de los resultados reseñados sobre estas técnicas en las primeras publicaciones, los resultados no se corroboraron en trabajos posteriores y las intervenciones dejaron de practicarse.

En 1972, Arslan propuso uno de los procedimientos de tratamiento del vértigo de Ménière más original. Consistía en situar cristales de cloruro de sodio sobre la ventana redonda, con la finalidad de evitar la hipertensión endolinfática por su efecto osmótico. Después de haber obtenido algunos éxitos y, por ende, cierto grado de relevancia, comenzaron a aparecer muchas complicaciones, entre las que se encontraban con gran frecuencia la cofosis y las secuelas sobre la membrana timpánica, por lo que la técnica fue abandonada.

Debemos concluir que en la actualidad existen tres únicas formas de abordar quirúrgicamente la EM: las que centran su actuación sobre el saco endolinfático, las que toman como objetivo la actuación sobre el nervio vestibular y las que actúan anulando el oído interno.

### ASPECTOS HISTÓRICOS RELEVANTES EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LOS VÉRTIGOS

Son varios los intentos terapéuticos que a través de la historia se han utilizado para tratar las crisis vestibulares de la EM. Existen dos periodos claramente diferenciados: el primer periodo podemos considerarlo como «empírico» y abarca todo el siglo XIX y principios del XX, hasta el nacimiento de la moderna especialidad de Otorrinolaringología; el segundo periodo y hasta la actualidad lo denominaremos «científico», por estar basado en un método más ortodoxo y ajustado a la Medicina basada en la evidencia.

Me parece de justicia recordar la figura del Dr. D. Ricardo Botey Ducoing (figura 6), el cual, en 1902, publicó en Es-



Figura 6

Ricardo Botey Ducoing. 37 años

paña la primera edición de su libro, titulado «*Tratado de Oto-rino-laringología para médicos y estudiantes*». En este mismo año, el Ministerio de Instrucción Pública (RD de 21 de septiembre de 1902) decreta en nuestro país el nombre oficial de la asignatura y la especialidad en todas las facultades de Medicina. A esta edición siguieron otras tres más, hasta 1925. Botey se declara «Profesor libre de Oto-rino-laringología» y «Director de una Clínica para las enfermedades de la garganta, nariz y oídos» en Barcelona.

La farmacopea utilizada por Botey (figura 7) y otros autores contemporáneos, reflejada en sus tratados de Otorrinolaringología, es variada pero muy ilustrativa para conocer cuál era el arsenal terapéutico de nuestros ilustres antecesores. Utilizan procedimientos poco ortodoxos, como sanguijuelas en la mastoides, la ingestión de champaña helado, vinos generosos, tratamiento eléctrico con corrientes continuas a una intensidad de 2-8 mA en sesiones de 10 minutos cada 48 horas, politizerización y cateterismo con inyecciones tubáricas de vaselina de Delstanche o de solución de adrenalina de Botey. También usan fármacos y principios activos, algunos de los cuales todavía se encuentran vigentes en la actualidad, como la poción de Rivieiro, la inhalación de éter si existe tendencia a la lipotimia, el clorhidrato de pilocarpina en gotas e inyecciones, el yoduro de potasio, el yoduro sódico y el yoduro de calcio, el sulfato de quinina solo o unido a papaverina, la antipirina, los vapores de yoduro de etilo de Burckhardt-Merian, los vapores de cloroformo de Rau o la instilación por catéter de solución de cocaína.



Figura 7

A partir de mediados del siglo XX y hasta la actualidad cambia drásticamente el arsenal terapéutico utilizado, introduciéndose nuevos principios activos, como los medicamentos ototóxicos, los esteroides, los vasodilatadores diuréticos y los regímenes de vida.

La cronología de su aparición es la siguiente: en 1948 Fowler introduce la estreptomina como principio activo ototóxico; Silverstein, en 1966, utiliza los esteroides y preconiza la vía intratimpánica para la administración tanto en el tratamiento del HE como en otro tipo de hipoacusias de ca-

rácter neurosensorial; en 1962 Phylippsson introduce la cinarizina como medicamento vasoactivo; y posteriormente, en 1967, Burkin inicia la utilización de la betahistina, que todavía en la actualidad constituye uno de los procedimientos terapéuticos más frecuentemente utilizados. La histamina, que posee un importante efecto vasodilatador, es utilizada por Shambaugh; y Pollock, en 1974, utiliza el dióxido de carbono. Los diuréticos son utilizados por primera vez por Klockhoff en 1976 (la hidroclorotiazida); Brookes utiliza la acetazolamida en 1982; y Van Deelen utiliza la diazida en 1986.

Los regímenes dietéticos se comienzan a usar a principios del siglo XX, y el más llamativo es el régimen utilizado por Furstemberg en 1934, que mantiene su vigencia en la literatura durante un largo tiempo. Posteriormente, dicha vía terapéutica queda relegada y se utiliza únicamente dentro del contexto de los procedimientos reguladores del régimen de vida. Los regímenes vitamínicos y la utilización de flabonoides son otros de los procedimientos clásicos de uso común en la década de 1960, y varios autores hacen referencia a ellos: Willians en 1962, Atkinson en 1963 y Gaffin en 1970.

El glicerol, al que debemos situar dentro de aquellos procedimientos que varían la osmolaridad de los líquidos, tanto intra como extralaberínticos, merece un capítulo aparte, puesto que durante muchos años fue utilizado en el diagnóstico de certeza del HE. Las primeras referencias son de Moffat en 1978, que lo utiliza de forma conjunta con la electrococleografía. Posteriormente, Snyder, en 1982, le otorga un alto valor predictivo como elemento diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the pathology of Ménière's syndrome. *J Laringol Otol* 1938;53:625-54.
2. Yamakawa K. Über die pathologische veränderung bei einem Meniere-Kranken. *Otol-Rhino-Laryngol, Organ der Japan. ORL Gesellschaft* 1938;44:192-3.
3. Naito T. Experimental studies on Ménière's disease. *J Otorhinolaryngol Soc Jpn* 1950;3:19-20.
4. Kimura RS. Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967;76:664-87.
5. Tasaki I, Fernández C. Modification of cochlear microphonic and action potentials by KCL solution and by direct currents. *J Neurophysiol* 1952;15:497-512.
6. Tasaki I, Davis H, Eldredge GH. Exploration of cochlear potentials in guinea pig with a microelectrode. *J Acoust Soc Am* 1954;26:765-73.
7. Smith CA, Lowry OH, Wu ML. The electrolytes of the labyrinthine fluids. *Laryngoscope* 1954;64:141-53.
8. Schuknecht HF. Discussion. *Trans Am Otol Soc* 1959;47:112-3.
9. Schuknecht HF, Churchill JA, Doran R. The localization of acetylcholinesterase in the cochlea. *Arch Otolaryngol* 1959;69:549-59.
10. Lim DJ, Kin HN. The canaliculae perforantes of Schuknecht. *Adv Oto-Rhino-Laryngol* 1983;31:85-117.
11. Tanaka K, Kosaka N, Takiguchi T, Aoki T, Takahara S. Observation of the cochlea with SEM. In: *Scanning Electron Microscopy. Proceedings of the Workshop on Scanning Electron Microscopy in Pathology*. Chicago: ITT Research Institute; 1973; Part III. p. 427-33.
12. Lawrence M, McCabe BF. Inner-ear mechanics and deafness: Special consideration of Ménière's Syndrome. *JAMA* 1959;171:1927-32.
13. Kimura RS, Schuknecht HF. Effect of fistulae on endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84:271-86.
14. Dohlman GF, Johnson WH. Experiments on the mechanism of Ménière attacks. *Pro Can Oto Soc* 1965;19:73.
15. Silverstein H. The effects of perfusing the perilymphatic space with artificial endolymph. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1970;79:754-65.
16. Hozawa K, Takasaka T, Kawamoto K, Fukuoka K, Usami S, Hozawa J. Effect of high perilymphatic potassium concentration on the guinea pig vestibular sensory epithelium. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987;435:21-6.
17. Silverstein H, Schuknecht HF. Biochemical studies of inner ear fluid in man: Changes in otosclerosis Ménière's disease and acoustic neuroma. *Arc* 1966;84:395-402.
18. Clemis JD, Valvassori GE. Recent radiographic and clinical observations on the vestibular aqueduct (a preliminary report). *Otolaryngol Clin North Ame* 1968;1:339-46.

### 3. CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Antonio Rubio Suárez, Carmelo Morales Angulo

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

##### Concepto

Aunque ha existido bastante controversia respecto a los términos con que se han descrito los distintos procesos patológicos relacionados con el vértigo, y aunque de hecho aún persistan ciertas discrepancias, lo cierto es que en la mayoría de la literatura médica existe un consenso sobre los aspectos más relevantes que definen esta enfermedad. De este modo, la enfermedad de Ménière (EM) se puede definir como una afectación del oído interno de etiología desconocida, caracterizada por una dilatación del laberinto membranoso debida a un incremento de endolinfa (hidrops endolinfático [HE]), y que clínicamente se manifiesta por la asociación de crisis recurrentes de vértigo, sensación de plenitud ótica, pérdida de audición y acúfeno.

La EM constituye, sin duda, el proceso vertiginoso periférico mejor estudiado y sobre el que siguen publicándose gran número de trabajos científicos, a pesar de lo cual seguimos desconociendo su mecanismo patogénico e incluso carecemos de criterios diagnósticos y terapéuticos realmente precisos. Por este motivo, con el fin de conseguir una mejor uniformidad en los múltiples estudios que se realizan al respecto, habitualmente se siguen las recomendaciones del *Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS). Los criterios recomendados han ido modificándose en distintas etapas; así, en 1972 la AAO-HNS subdividió la enfermedad en: EM vestibular o hidrops vestibular para denominar una situación de episodios vertiginosos característicos de EM que cursan sin pérdida auditi-

va, y EM coclear para denominar un cuadro de hipoacusia y acúfenos similar a la EM, pero en el que no se producen crisis de vértigo<sup>1</sup>. Posteriormente, en 1985, la misma Academia suprime esta subdivisión<sup>2</sup>. En la actualidad se siguen las recomendaciones de la AAO-HNS, publicadas en 1995 y resumidas en la tabla 1<sup>3</sup>.

En Japón, país en el que se han publicado numerosos estudios sobre la EM, se han seguido los criterios diagnósticos propuestos por el *Ménière's Disease Research Committee*

Diagnóstico de la enfermedad de Ménière según AAO-HNS (1995)

Tabla 1

##### EM segura

- EM definitiva, confirmada histopatológicamente

##### EM definitiva

- Dos o más episodios de vértigo de al menos 20 minutos de duración
- Hipoacusia comprobada audiométricamente al menos en una ocasión
- Acúfeno o sensación de plenitud en el oído
- Otras causas excluidas

##### EM probable

- Un episodio cierto de vértigo
- Hipoacusia comprobada audiométricamente al menos en una ocasión
- Acúfeno o sensación de plenitud en el oído
- Otras causas excluidas

##### EM posible

- Episodio cierto de vértigo sin hipoacusia documentada
- Hipoacusia, fluctuante o fija, con desequilibrio pero sin episodios característicos de vértigo
- Otras causas excluidas

\* Se exigen los mismos criterios en cada uno de los dos oídos para que un caso sea considerado bilateral.



of Japan (MRDCJ), inicialmente establecidos en 1976<sup>4</sup>. Estos criterios posteriormente han sido modificados en dos ocasiones por la *Japanese Society for Equilibrium Research* (JSER)<sup>5,6</sup> (tabla 2).

Diagnóstico de la enfermedad de Ménière según JSER (1995)

Tabla 2

**Enfermedad definitiva**

- Episodio de vértigo de 20 minutos a 24 horas de duración
- Nistagmo observado durante la crisis de vértigo
- Acúfeno que puede ser evaluado subjetiva y objetivamente
- Hipoacusia comprobada en al menos las frecuencias 250, 500, 1.000 y 2.000 Hz
- Positivad en el test de detección de HE (glicerol, furosemida, etc.)
- Exclusión de otras patologías centrales y periféricas

**Enfermedad posible**

- Criterios incompletos de enfermedad definitiva

Puede considerarse un episodio característico de vértigo cuando se trate de un vértigo espontáneo, rotatorio, con una duración superior a 20 minutos (habitualmente varias horas), que obliga al paciente a cesar toda actividad y que continuará con astenia y sensación de desequilibrio durante unos días. Generalmente se acompaña de importante cortejo vegetativo y durante la crisis siempre aparece un nistagmo horizonte-rotatorio.

Aunque es frecuente una pérdida de audición fluctuante en la fase inicial de la enfermedad, esta característica no siempre está presente, por lo que no es esencial para el diagnóstico. En la prueba audiométrica ha de constatarse una hipoacusia perceptiva en el oído afecto, que inicialmente puede predominar en las frecuencias graves; mientras que en las fases avanzadas de la enfermedad afecta a todas las frecuencias y suele estabilizarse en los 60-70 dB de pérdida.

También son necesarios para completar el diagnóstico acúfenos y sensación de plenitud en el oído, posible intolerancia a los ruidos fuertes, alteración importante en la discriminación y situaciones de distorsión sonora o diploacusia; síntomas todos ellos característicos de un daño coclear. Por lo general, estos síntomas se presentan o son

más relevantes durante las fases de crisis, aunque su intensidad y evolución son muy variables según los pacientes.

Siguiendo estas directrices es más fácil establecer unos criterios concretos que nos permiten definir la EM, término que es preferible a otras denominaciones habituales, como vértigo de Ménière o síndrome de Ménière. El término «vértigo» va de acuerdo con el plano preponderante del síntoma vestibular que, aunque siempre es el más invalidante, no es el más constante ni necesariamente el más preocupante, porque en muchas ocasiones es la sordera la que da lugar a las mayores dificultades terapéuticas y peores secuelas definitivas. El término «síndrome» da por entendido que existe una etiología posible con una asociación característica de síntomas propios de dicha afección; de hecho, determinadas patologías conocidas del oído interno (síndrome de Cogan, sífilis, procesos autoinmunes, traumatismos, etc.) pueden dar lugar a síntomas similares a los de la EM, pero en esta última, por definición, ha de tratarse de un proceso idiopático.

Respecto al término «hidrops endolinfáticos» (HE), frecuentemente utilizado como sinónimo de EM, éste cuenta con la ventaja de describir una alteración histopatológica que responde a un probable mecanismo fisiopatológico de la enfermedad; así, Shea ha propuesto una clasificación en cinco estadios, de forma que la situación fisiopatológica en cada momento explicaría los síntomas correspondientes (tabla 3)<sup>7</sup>. No obstante, aunque se observa una correlación evidente entre hidrops coclear y EM, cuando es posible realizar el estudio anatomopatológico en huesos temporales de pacientes diagnosticados de EM, hay que tener en cuenta que existen otros procesos patológicos, distintos de la EM, que pueden dar lugar a un HE. Además, no siempre es posible demostrar un HE en los estudios histológicos de pacientes que han presentado todos los síntomas característicos de EM. Debemos tener en cuenta estos aspectos cuando relacionemos HE y EM<sup>8,9</sup>.

La sección de Otoneurología de la SEORL publicó en 2002 una guía de criterios diagnósticos y normas para la evaluación de tratamientos. En sus recomendaciones, se propone la clasificación de la AAOO de 1995 como la más conveniente, por ser la que mejor define la EM, con sus

Clasificación por estadios de Shea

#### Estadio 1

Hidrops coclear con acúfenos, plenitud ótica e hipoacusia neurosensorial que afecta las frecuencias bajas. Habitualmente existe un discreto aumento en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la EcoG

#### Estadio 2

El HE afecta también a las estructuras cocleares y vestibulares, pero los espacios de circulación endolinfática hacia el saco endolinfático permanecen expeditos. Junto a los síntomas del estadio I aparecen también episodios de vértigo. Existe casi siempre un aumento en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la EcoG

#### Estadio 3

El hidrops es más extenso y a menudo tiene obstrucción en el paso de endolinfa entre la parte superior e inferior al saco endolinfático. La hipoacusia es más profunda y habitualmente apenas fluctúa, y los síntomas más molestos son los episodios de vértigo y los acúfenos. Existe siempre un aumento considerable en el potencial de sumación negativo para *clicks* o *tone burst* en la EcoG

#### Estadio 4

El hidrops afecta al vestíbulo de forma tan completa que la presión endolinfática ya no puede aumentar, por lo que los síntomas auditivos fluctúan y se reducen los episodios de vértigo, aunque aparece inestabilidad, sobre todo en la oscuridad. No suele existir respuesta en el test calórico ni cinético de estimulación vestibular

#### Estadio 5

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

variantes y estadios, a la vez que permite una mejor forma de presentar los resultados<sup>10</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

### Prevalencia

El vértigo y las alteraciones cocleares son frecuentes en la población general, y cuando ambos se presentan de forma conjunta, la EM es un diagnóstico muy posible. La EM representa el 3-11% de los diagnósticos en clínicas especializadas de vértigo y mareo, aunque este dato presenta un sesgo evidente por cuanto en este tipo de centros se atienden los cuadros más graves, recurrentes y de difícil tratamiento<sup>11,12</sup>. En la población general, la EM es poco frecuente y se presenta con manifestaciones de gravedad muy variables, de modo que un porcentaje desconocido de pacientes no consultan en clínicas especializadas de vértigo y mareo, e incluso en ocasiones ni siquiera con un otorrinolaringólogo.

Son escasos los estudios epidemiológicos publicados sobre la EM, y en la mayor parte de los mismos las tasas de incidencia y prevalencia son muy variables debido a una falta de población de riesgo bien definida, una presentación de

resultados en la que se combinan datos de incidencia y prevalencia, y sobre todo debido a la frecuente utilización de criterios diagnósticos no validados o insuficientemente definidos<sup>13</sup>. La importancia de unificar criterios diagnósticos se demuestra en estudios recientes, como el de Vrabec et al., en el que sólo un 64% de los pacientes diagnosticados de EM por diferentes otorrinolaringólogos en Texas (EE. UU.) cumplían los criterios diagnósticos de EM propuestos por la AAO-HNS en 1995<sup>14</sup>.

Por otra parte, incluso dentro de un mismo país se publican datos de prevalencia muy contradictorios, lo cual es indicativo de las dificultades que se presentan cuando tratamos de establecer la prevalencia real de la EM. El ejemplo más llamativo se da en Finlandia, donde dos estudios recientes muestran prevalencias tan dispares como 43/100.000 en uno de ellos y 513/100.000 en el otro. Aunque estos resultados podrían tratarse de explicar en base a las diferencias geográficas y étnicas que puede haber dentro de un mismo país, cuando se analizan con detalle estos trabajos, se llega a la conclusión de que las principales diferencias son de tipo metodológico. En el primero de ellos, publicado por Kotimaki et al. en 1999, los autores basan sus datos en los historiales clínicos otorrinolaringológicos de pacientes diagnosticados

de EM definitiva, siguiendo los criterios de la AAO-HNS<sup>15</sup>. Sin embargo, en el segundo estudio, realizado por Havia et al. en 2005<sup>16</sup>, los autores obtienen los datos después de enviar un cuestionario a una muestra aleatoria de 5.000 pacientes del sur de Finlandia, preguntándoles sobre síntomas vertiginosos y cocleares, con una revisión posterior de sus historiales clínicos en los que en ocasiones ni siquiera se disponía de una audiometría, por lo que estos resultados no pueden considerarse tan fiables ni ser comparados con el estudio de Kotimaki et al., que utilizan criterios mucho más estrictos.

Uno de los estudios más completos sobre la epidemiología de la EM ha sido el realizado en la Clínica Mayo siguiendo criterios de la Academia Americana de Oftalmología y Otorringología de 1972 (AAO 1972). En este estudio se obtuvo una tasa de incidencia anual de 15/100.000 y una prevalencia puntual de 218/100.000, tasas que eran sensiblemente superiores a las de estimaciones previas. El problema de este estudio es que solamente un 65% de los pacientes tendrían un diagnóstico de EM definitivo siguiendo la actual clasificación de la AAO-HNS, tratándose el resto de los casos de formas incompletas de la enfermedad (vestibular o coclear únicamente), dos variantes que se incluían en la antigua clasificación de 1972<sup>1</sup>. Una vez excluidas estas formas incompletas de enfermedad, la incidencia final estimada sería de 10/100.000 habitantes/año y la prevalencia sería de 146/100.000<sup>17</sup>.

Otra fuente importante sobre estudios epidemiológicos en la EM proviene de Japón, donde, tras la creación en 1974

del MRDCJ, se realizaron sucesivos estudios entre 1975 y 1990 utilizando los criterios de dicho Comité, fijados en 1976. Siguiendo estos criterios, equiparables a los de la AAO-HNS y que han sido posteriormente modificados por la JSER, se han publicado resultados de prevalencia que oscilan entre los 17 y los 34.5/100.000, y se ha observado una tendencia hacia un ligero aumento en las últimas décadas<sup>6,18-21</sup>.

En España se han publicado dos artículos sobre epidemiología de la EM. En el primero de ellos, realizado en la provincia de Guadalajara en 1987, se encontró una incidencia de aproximadamente tres casos por 100.000 habitantes/año, con un predominio en mujeres (66%) y con edad de inicio más frecuente entre los 40 y 50 años. Sin embargo, los autores no definen los criterios utilizados para establecer el diagnóstico<sup>22</sup>. En el segundo, realizado en Cantabria en 2003 y en el que se utilizaron los criterios de la AAO-HNS de 1995, los autores obtienen una incidencia similar de tres casos por 100.000 habitantes/año, una prevalencia de 75/100.000, con predominio en el sexo femenino (29 en varones y 46 en mujeres) y una edad al diagnóstico comprendida entre los 40 y los 60 años<sup>23</sup>.

En la tabla 4 se resumen los estudios epidemiológicos publicados sobre epidemiología de la EM en los que, utilizando una metodología similar, se han establecido los criterios diagnósticos de la AAO-HNS o de la MRDCJ. Podemos observar unas tasas de prevalencia que oscilan entre los 17 casos por 100.000 habitantes del estudio de Watanabe

Autor/año	Lugar (país)	Número de pacientes	Sexo % varones	Criterios diagnósticos	Prevalencia
Watanabe 1995 <sup>6</sup>	Japón	958	46%	JSER	17
Shojaku 1997 <sup>26</sup>	Hida (Japón)	53	20%	JSER	36,6
Shojaku 1997 <sup>26</sup>	Nishikubiki (Japón)	12	40%	JSER	21,4
Celestino 1991 <sup>24</sup>	Latium (Italia)	111	46%	AAO-HNS 1985	205,5
Kotimaki 1999 <sup>27</sup>	Finlandia	131	ND	AAO-HNS 1995	43,2
Wladislavosky 1984 <sup>17</sup>	Minnesota (EE. UU.)	180	39%	AAO-HNS 1972	146
Morales 2003 <sup>23</sup>	Cantabria (España)	75	38%	AAO-HNS 1995	75
Shojaku 2005 <sup>28</sup>	Niigata (Japón)	50	32%	JSER	38
Shojaku 2005 <sup>28</sup>	Toyama (Japón)	325	42,5%	JSER	34,5

Tabla 4

be<sup>6</sup> realizado en Japón y los 205/100.000 del estudio de Celestino<sup>24</sup> realizado en la región de Latium en Italia; pero en este último los autores realizan una estimación indirecta, siguiendo los criterios de Aremberg et al.<sup>25</sup>, y al calcular la incidencia incluyen casos con diagnóstico previo de EM, por lo que la prevalencia final está sobrestimada. Comparando estas cifras de incidencia y prevalencia de EM respecto a las correspondientes al vértigo paroxístico benigno, encontramos que la EM es mucho menos frecuente<sup>12</sup>.

En general, se acepta que la EM es más prevalente en la población caucásica que en otras razas. Sin embargo, en un estudio publicado por Ibekwe et al. en 2007 se considera que esta baja prevalencia en la población negra africana se debe a un «infradiagnóstico» de la enfermedad, dadas las condiciones sanitarias de la zona geográfica. Estos autores encontraron una prevalencia de la EM en una subpoblación de África occidental del 0,22%, con un predominio en mujeres, una edad de diagnóstico más frecuente entre los 40-50 años (rango entre 25 y 74 años) y en un 84% de los casos unilaterales<sup>29</sup>; todos estos datos coinciden con los publicados en estudios realizados sobre población caucásica<sup>23,24,27</sup>.

### Edad de inicio de los síntomas y edad al diagnóstico

Los pacientes con EM habitualmente comienzan con sus síntomas entre la tercera y la cuarta década de vida, aunque pueden comenzar a cualquier edad. La edad más habitual de diagnóstico se da entre los 40 y los 60 años, y son infrecuentes los diagnósticos por debajo de los 20 años y por encima de los 70<sup>30,31</sup>.

### Proporción de casos bilaterales

La frecuencia de casos bilaterales varía mucho según los criterios diagnósticos utilizados, el tiempo de seguimiento de los pacientes y el lugar donde se haya realizado el estudio (en un hospital terciario llegan los casos más graves y, por tanto, la proporción de casos bilaterales será mayor que en un centro de salud). La proporción de ca-

sos bilaterales descritos en la literatura oscila entre un 2 y un 78%<sup>17,19,32-35</sup>.

En un estudio reciente, House et al. encontraron un 11% de casos de presentación bilateral inicial y otro 12% de presentación unilateral que posteriormente se hicieron bilaterales; es decir, finalmente, un 23% desarrolló enfermedad bilateral. En estos últimos, la media de conversión de unilateral a bilateral fue de 7,6 años, oscilando entre 2 meses y 27 años<sup>36</sup>. El mayor problema de este estudio es que, al tratarse de un hospital terciario, los propios autores reconocen que existe un sesgo de selección de casos complejos de EM por los que la proporción de casos bilaterales puede estar sobredimensionada.

En España son escasos los estudios que reflejan la proporción de casos bilaterales, y se ha descrito un porcentaje del 5,3% en el estudio de Morales et al.<sup>23</sup>.

### Distribución por sexos

La mayor parte de los estudios coinciden en un predominio en el sexo femenino, con cifras que oscilan entre un predominio del 80% en Hida (Japón)<sup>26</sup> y del 53,2% en la región de Latium (Italia)<sup>24</sup>. En España también se ha encontrado un predominio en mujeres, que se sitúa en torno a un 65%<sup>22,23</sup>.

### Enfermedad de Ménière familiar

Los datos de varios estudios indican que entre el 3 y el 15% de los pacientes tienen una EM familiar<sup>37,38</sup>, en su mayor parte se trata de mujeres y el modo de herencia propuesto es autosómico dominante, con penetrancia incompleta (aproximadamente del 60%)<sup>39</sup>.

Por otra parte, varios autores han encontrado que en la EM familiar la enfermedad suele desarrollarse a una edad más temprana y tiende a tener síntomas más graves en generaciones sucesivas, aunque también se han descrito familias en las que no se detectan estas características<sup>40-42</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Amer Acad Ophth Otolaryngol* 1972;76:1462-4.
2. Committee on Hearing and Equilibrium. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *AAO-HNS Bulletin* 1985;5:6-7.
3. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;3:181-5.
4. Watanabe I. Ménière's disease with special emphasis on epidemiology, diagnosis and prognosis. *ORL* 1980;42:20-45.
5. Mizukoshi K, Watanabe I, Matsunaga T, Hinoki M, Komatsuzaki A, Takayasu S, et al. Clinical evaluation of medical treatment for Ménière's disease, using a double-blind controlled study. *Am J Otol* 1988;9:418-22.
6. Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, Watanabe I, Hinoki M, Kitahara M. Epidemiological and clinical characteristics of Ménière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;519:206-10.
7. Shea J Jr. Classification of Ménière's disease. *Am J Otol* 1993;14:224-9.
8. Rauch S, Merchant SN, Thedinger BA. Ménière's syndrom and endolymphatic hydrops. Double blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:873-83.
9. Paparella MM. Pathology of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:31-5.
10. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí-Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: Criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
11. Guillemani JM, Martínez P, Prades E. Clinical and epidemiological study of vertigo at an outpatient clinic. *Acta Otolaryngol* 2004;124:49-52.
12. Neuhauser HK. Epidemiology of vertigo. *Curr Opin Neurol* 2007;20:40-6.
13. Kotimaki J, Sorri M, Muhli A. Diagnostic policy to confirm a suspicion of Ménière's Disease in Finland. A retrospective analysis. *Audiological Medicine* 2003;2:115-22.
14. Vrabec JT, Simon L, Coke N. Survey of Ménière's disease in a subspecialty referral practice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:213-7.
15. Kotimaki J. Ménière's disease in Finland. A epidemiological and clinical study on occurrence, clinical picture and policy. *Int J Circumpolar Health* 2003;62:449-50.
16. Havia M, Kentala E, Pyykko I. Prevalence of Ménière's Disease in general population in Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;136:762-8.
17. Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Ménière's disease: a 30-year epidemiologic and clinical study in Rochester, MN, 1951-1980. *Laryngoscope* 1984;94:1098-102.
18. Mizukoshi K, Ino H, Ishikawa K, Watanabe Y, Yamazaki H, Kato I, Okubo J, et al. Epidemiological survey of definite cases of Ménière's disease collected by the seventeen members of the Ménière's Disease Research Committee of Japan in 1975-1976. *Adv Otorhinolaryngol* 1979;25:106-11.
19. Shojaku H, Watanabe Y, Mizukoshi K, Kitahara M, Yazawa Y, Watanabe I, et al. Epidemiological study of severe cases of Ménière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1995;5202:415-8.
20. Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, Tsubota M, Kobayashi K, Yasumura S, et al. Epidemiologic characteristics of definite Ménière's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67(5):305-9.
21. Shojaku H, Watanabe Y, Takahashi I, et al. Changes in the characteristics of definite Ménière's disease over time in Japan: a long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Ménière's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol* 2008;26:1-6.
22. Gámez I, Herrera A, Doñamayor C, Llorente JM. La enfermedad de Ménière. Un estudio de su incidencia. *Acta Otorrinlaringol Esp* 1988;39:85-8.
23. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezos Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Ménière en Cantabria. *Acta Otorrinlaringol Esp* 2003;54:601-5.
24. Celestino D, Ralli G. Incidence of Ménière's diseases in Italy. *Am J Otol* 1991;12:135-8.
25. Arenberg IK, Micalco LL. Inner ear disease typing for Ménière's disease with audiometric and electrocochliographic correlates. En: Höhmann D (ed.). *EcoG, OAE and Intraoperative Monitoring. Proceedings of the First International Conference, Würzburg, Germany 1992*. Amsterdam/New York: Kugler Publ; 1993. p. 131-2.
26. Shojaku H, Watanabe Y. The prevalence of definitive cases of Ménière's disease in the Hida and Nishikubiki districts of central Japan: a survey of relatively isolated areas of medical care. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;1528:94-6.
27. Kotimaki J, Sorri M, Aantaa E, Nuutinen J. Prevalence of Ménière disease in Finland. *Laryngoscope* 1999;109:748-53.
28. Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, Tsubota M, Kobayashi K, Yasumura S, et al. Epidemiologic characteristics of definitive Ménière's Disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL J Othorinolaryngol Relat Spec* 2005;67:305-9.
29. Ibekwe TS, Ijaduola TG. Ménière's disease: rare or underdiagnosed in Africans. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;264:1399-403.
30. Mizukoshi K, Shojaku H, Aso S, Asai M, Watanabe Y. Ménière's disease and delayed endolymphatic hydrops in children. *Acta Otolaryngol* 2001;545:6-9.

31. Ballester M, Liard P, Vibert D, Hausler R. Ménière's disease in the elderly. *Otol Neurotol* 2002;23:73-8.
32. Castellano R. Ménière's disease and its surgical treatment. *Neuro Surg* 1951;8:173.
33. Arenberg IK, Stahle J. Cochlear sac valve implant surgery. Section IV: staging the aural aspects of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1979;89(17):1Y53.
34. Paparella MM, Griebe MS. Bilaterality of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1984;97:233-7.
35. Pérez R, Chen JM, Nedzelski JM. The status of the contralateral ear in established unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:1373-6.
36. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's Disease: Prevalence of Contralateral Ear Involvement. *Otology and Neurotology* 2006;27:355-61.
37. Birgerson L, Gustavson KH, Stahle J. Familial Ménière's disease: a genetic investigation. *Am J Otol* 1987;8:323-6.
38. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, Koskinen N. On genetic and environmental factors in Ménière's disease. *Am J Otol* 1994;15:35-9.
39. Klockars T, Kentala E. Inheritance of Ménière's disease in the finish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:713-7.
40. Morrison AW. Anticipation in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1995;109:499-502.
41. Fung K, Xie Y, Hall SF, Lillicrap DP, Taylor SA. Genetic basis of familial Ménière's disease *J Otolaryngol* 2002;31:1-4.
42. Oliveira CA, Ferrari J, Messias CI. Occurrence of familiar Ménière's syndrome and migraine in Brasilia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;11:229-236.



## 4. SEMIOLOGÍA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE: HISTORIA NATURAL Y EVOLUCIÓN

Juan Bartual Magro, Manuel Oliva Domínguez, Juan Bartual Pastor

### INTRODUCCIÓN

El término «enfermedad de Ménière» (EM) se debe a Du-play<sup>1</sup>, que tuvo la feliz idea de bautizar con este nombre al conjunto de síntomas descritos por Prosper Ménière como expresión de una lesión del laberinto y que, hasta entonces, se atribuían a una congestión cerebral o a una meningitis<sup>2,3</sup>.

La EM es una enfermedad de etiología no bien conocida, caracterizada clínicamente por la tríada sintomática de vértigo, hipoacusia y acúfenos, y por su evolución paroxística<sup>4</sup>; anatomopatológicamente, por una dilatación sin apariencia de infección ni de traumatismo de la vesícula endolinfática<sup>5</sup>; y fisiopatológicamente, por la alteración de la circulación laberíntica, casi siempre de origen vasomotriz, que se traduce, aunque no siempre, en una modificación de la tensión de los líquidos laberínticos<sup>4</sup>. En varios trabajos se define esta enfermedad como un síndrome caracterizado por hipoacusia fluctuante, acúfenos, vértigo y sensación de presión en el oído<sup>6-11</sup>.

Muchos autores<sup>3-6,12-14</sup> afirman que, después de la exposición magistral de Prosper Ménière en enero de 1861, es poco lo que se ha podido agregar al cuadro general de la enfermedad. Por ello reproducimos íntegramente dicha descripción<sup>15</sup>:

*«Un hombre joven y sano se siente atacado repentinamente y sin causa aparente de vértigo, malestar y náuseas; un miedo indescriptible hace que desaparezcan sus fuerzas; su cara palidece y queda bañada en sudor, como anuncio de una inminente pérdida del conocimiento. Frecuentemen-*

*te, el enfermo pierde la audición, vacila y cae al suelo sin que pueda volver a levantarse. Apoyado sobre su espalda, no puede abrir los ojos sin que vea cómo dan vueltas las cosas que le circundan; el menor movimiento de la cabeza aumenta el vértigo y el malestar; se le renuevan las ganas de vomitar en cuanto trata de modificar su posición. El paciente no puede levantar repentinamente la cabeza ni girarla hacia la derecha o la izquierda sin que pierda el equilibrio; su andar se vuelve inseguro y se inclina sin quererlo hacia un lado; frecuentemente, incluso se ve obligado a apoyarse en la pared; el suelo le parece desigual y tropieza incluso en el menor obstáculo; parece que las dos piernas no tienen ya la capacidad necesaria para subir por una escalera; en resumen, los músculos que le sirven para mantenerse de pie y para caminar no funcionan ya con la acostumbrada regularidad.*

*Cualquier movimiento brusco le provoca alteraciones funcionales del mismo tipo: si al echarse cae en posición horizontal, la cama y todos los objetos circundantes se ponen en brusco movimiento circular; tiene la sensación de que se encuentra en el puente de un barco, atenazado por lazos poderosos e, inmediatamente, vuelve a presentársele la sensación de malestar o de angustia del comienzo del acceso. Si, por el contrario, al levantarse adopta inmediatamente la posición vertical, se le presentan los mismos fenómenos y, cuando quiere ponerse en movimiento, gira sobre sí mismo y se cae. Lo mismo que antes, se pone pálido, está próximo al desvanecimiento, el cuerpo se le cubre de un sudor frío y se ve dominado por un miedo profundo.*

*No pasa mucho tiempo sin que, según informa el paciente atento, se le presenten otros fenómenos determina-*



dos, como, por ejemplo, zumbidos fuertes y continuos en los oídos, y la audición se debilita en uno y en ocasiones en ambos lados de una manera notable».

Posteriormente, la Academia Americana de Otorrinología (AAO), a través de su Comité de Audición y Equilibrio<sup>16</sup>, estableció en 1995 ciertos criterios para el diagnóstico y la evaluación de la EM, revisados por la Comisión de Otoneurología de la SEORL<sup>17</sup>, que han sido aceptados. La EM se considera como un síndrome definido clínicamente por episodios espontáneos de vértigo recurrente, hipoacusia, plenitud ótica y acúfenos, y deben cumplirse los siguientes requisitos:

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

De acuerdo con estos criterios, se establecen cuatro categorías:

- EM segura o cierta: cuando se cumplen los requisitos clínicos y además se ha podido comprobar histológicamente.
- EM definitiva: cuando se cumplen los criterios clínicos y se han excluido otras etiologías. No hay estudio histológico.
- EM probable: si el paciente tiene acúfenos e hipoacusia, pero sólo ha padecido una crisis de vértigo y se han excluido otras etiologías.
- EM posible: cuando el paciente ha padecido varios episodios de vértigo sin poder documentar la hipoacusia o cuando la hipoacusia está documentada, pero el paciente no ha sufrido los típicos episodios de vértigo. Sería equivalente a las antiguas definiciones de EM vestibular y EM coclear<sup>18</sup>.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La EM se caracteriza por episodios paroxísticos o ataques de vértigo con hipoacusia y acúfenos en la fase aguda de la enfermedad, y periodos intermedios de quiescencia o remisión de duración muy variable<sup>4,5,12</sup>. Su comportamiento es muy variable en lo relativo a intensidad, duración, secuencia y momento de aparición. El tipo de vértigo puede variar y la alternancia de actividad y remisión de la EM puede ser muy irregular y caprichosa<sup>12</sup>, en función de múltiples factores desencadenantes<sup>13</sup>.

### El ataque agudo o crisis

La EM debuta, generalmente, en la edad media de la vida, entre los 30 y los 60 años, y afecta por igual a ambos sexos<sup>5,13,19,20</sup>. No obstante, puede presentarse a cualquier edad, siendo la media de la muestra estudiada por nosotros de 40,29 años, la edad mínima global de 3 años y la máxima de 69 años<sup>20</sup>. La incidencia porcentual de la EM por décadas, sin distinción de sexos, se ha representado en la figura 1.

Los ataques pueden acontecer en cualquier momento, tanto de día como de noche, e incluso durante el sueño<sup>8,9,11,19,21</sup>. En las mujeres es frecuente que los ataques aparezcan en la fase premenstrual o durante la menstruación<sup>19</sup>.

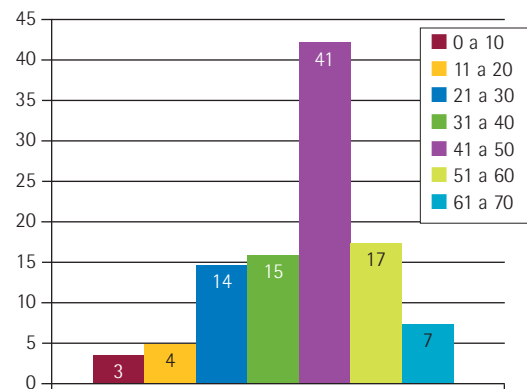


Figura 1 Edad de comienzo de la EM. Distribución porcentual por décadas.

Relacionando las crisis vertiginosas y las diferentes estaciones del año (figura 2), vemos que la mayor incidencia de las crisis vertiginosas se presenta en el primer cuatrimestre del año, con un máximo en los meses de marzo (15,85 %) y abril (11,97 %). Luego decrece su frecuencia de manera gradual, presentando un nuevo pico en el mes de octubre (9,75 %) y algo menor en el de noviembre (6,09 %), y una incidencia mínima (2,43 %) en el mes de diciembre<sup>20</sup>.

La forma de manifestarse la crisis es muy variada<sup>13</sup>, y sólo en el 27% de los casos aparecerán todos los síntomas<sup>22</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes refiere tener conciencia de un aura que le anuncia la inminencia de la crisis<sup>19</sup> con sensación de plenitud y de presión en el oído enfermo, disminución de la audición y aparición de acúfenos, seguidas rápidamente por un vértigo cuya intensidad aumenta hasta alcanzar un máximo en unos minutos y declinar lentamente en las horas siguientes<sup>7-9,19</sup>. En la fase prodrómica, los pacientes también pueden quejarse de cabeza embotada, cefalea especialmente intensa por la mañana al despertarse, laxitud, irritabilidad y palidez de labios y de cara<sup>19</sup>. Tras la crisis, puede perdurar durante unos días una sensación de inestabilidad y mareo.

El síntoma vértigo domina el cuadro clínico en la fase aguda de la EM. La hipoacusia y el acúfeno pasan a ocupar el primer lugar a medida que éste amaina<sup>12</sup> y, a

menos que el ataque sea de poca intensidad, se acompaña siempre de náuseas, vómitos frecuentes y otras manifestaciones vagas<sup>12</sup>. La hipoacusia neurosensorial parcial de un oído y los acúfenos acompañantes completan el cuadro clínico ordinario de la EM<sup>5</sup>.

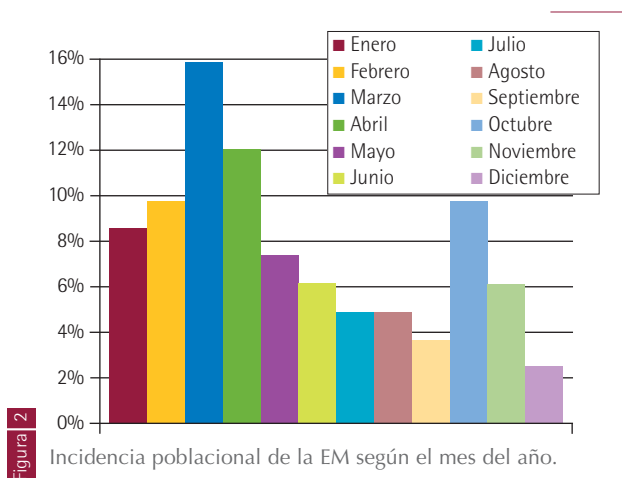
La tríada de Ménière es a menudo incompleta<sup>19</sup>. Los tres síntomas que la integran pueden presentarse simultáneamente, tanto en la crisis única como en las repetidas, o pueden presentarse atípicamente con intervalos de horas, días, meses e incluso años entre sí. A veces existe una hipoacusia profunda o total mucho antes de que aparezca el primer vértigo, y el aumento de hipoacusia durante la crisis no es percibido por el paciente<sup>19</sup>. En ocasiones, los pacientes describen uno o varios episodios de hipoacusia, de diplacusia o de acúfenos fluctuantes, aislados o con presión ótica, precediendo en varios meses a la primera crisis de vértigo.

El vértigo puede aparecer rápidamente y sin pródromos<sup>5,12</sup>, pero, en la mitad de los casos<sup>12</sup> debuta más lentamente, anunciado por síntomas prodrómicos. Los pacientes refieren a menudo una sensación de taponamiento o de presión en el oído, que puede aumentar hasta convertirse en dolor sordo detrás del oído o en una sensación periódica de calor<sup>12</sup>. Otras veces es la aparición del acúfeno o un cambio de la tonalidad o de la intensidad del mismo, si ya existía, lo que anuncia la crisis<sup>5,12</sup>; también puede tratarse de una audición discordante o de una sensación vaga de malestar, que los pacientes reconocen como heraldo de la crisis<sup>12</sup>.

Los ataques no suelen durar más allá de unas horas y terminan, por lo general, con un estado de extrema posturación. Los ataques graves suelen quedar separados por largos periodos de ligera inestabilidad, que se agrava con los movimientos de la cabeza<sup>5</sup>.

### La fase de remisión o intercrisis

Una vez finalizado el paroxismo de vértigo, puede mejorar gradualmente la audición y disminuir el acúfeno, pero a la larga se instaura una hipoacusia progresiva con



los ataques sucesivos. De igual modo, el acúfeno tiende a hacerse permanente<sup>12</sup>.

El aparato vestibular también es capaz de recuperarse en mayor o menor medida después de la crisis vertiginosa. No obstante, los pacientes suelen quejarse de pequeños desequilibrios, desencadenados por los movimientos bruscos de la cabeza<sup>12</sup>.

Las intercrisis pueden durar meses o incluso años, y los pacientes llegan a creer que se han curado, sobre todo cuando los síntomas cocleares son muy leves.

Las intercrisis pueden ser asintomáticas al comienzo de la EM, pero luego aparecen hipoacusia y acúfenos lentamente progresivos, con un grado de fluctuación inusual en otras enfermedades del oído interno<sup>8,9</sup>. En las fases iniciales, la hipoacusia interesa preferentemente a las frecuencias graves, mientras que las frecuencias agudas se afectan en las fases más avanzadas<sup>23,24</sup>.

La sucesión de crisis y de periodos de acalmia es muy variable, pasando por unas fases de actividad y otras de inactividad más o menos prolongadas, irregulares y sin un patrón único<sup>22</sup>; algunos pacientes tienen solo una o dos crisis al año, con intervalos libres de molestias o con molestias mínimas. Otros presentan exacerbaciones graves de las crisis o fluctuaciones de la audición, de los acúfenos y de la presión en el oído sin vértigo concomitante o con leve inestabilidad.

### Los síntomas cardinales

Los síntomas principales de la EM resultan del fracaso cócleo-vestibular y pueden variar tanto en su naturaleza como en la forma de presentación<sup>12</sup>. Lo habitual es que la hipoacusia y el vértigo se manifiesten más o menos simultáneamente. Este patrón se presenta en el 41% de los casos; con el vértigo debutan el 37% y con hipoacusia el 22%, y pueden transcurrir hasta varios años<sup>25</sup> entre la aparición sucesiva de los síntomas, lo que condiciona la asistencia al otoneurólogo (figura 3).

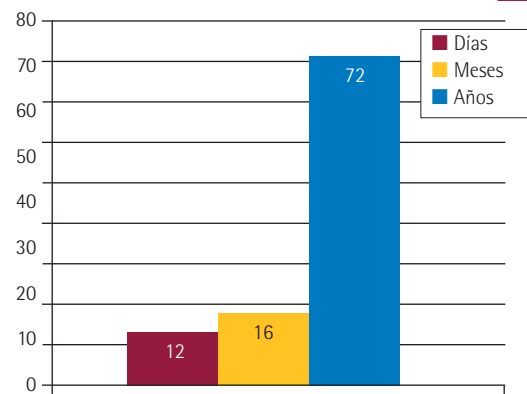


Figura 3 Antigüedad de la EM cuando el paciente acude por primera vez al otorrinolaringólogo.

### Vértigo

El vértigo es el síntoma con el que debuta la EM en un 37<sup>25</sup> y un 66%<sup>6</sup> de los casos. El propio Ménière<sup>14</sup> diferenciaba cuatro modalidades de presentación:

- Sensación de rotación con giro del ambiente alrededor del paciente cuando está con los ojos abiertos o de giro del propio cuerpo alrededor de su eje vertical cuando está con los ojos cerrados. Es la sensación más frecuente.
- Sensación de inestabilidad que hace que el paciente se desvíe hacia un lado cuando intenta andar.
- Sensación de desplazamiento hacia adelante y hacia atrás, o hacia arriba y abajo, como la experimentada en el puente de un barco en medio de una tormenta.
- Vértigo de comienzo brutal y de tal violencia que el paciente es lanzado contra el suelo como si hubiera recibido un golpe en la cabeza. Es el llamado *drop attack* o crisis utricular<sup>26</sup>.

La sensación de rotación evidente la encontramos en el 57% de los casos, y en la mitad de los mismos el paciente suele precisar el plano de rotación y hasta el sentido del giro<sup>27</sup>. Otros pacientes son incapaces de describir con claridad sus sensaciones.

La duración de los ataques de vértigo puede oscilar entre unos 20 minutos<sup>6</sup> y varios días<sup>5,14</sup>. En nuestra casuística<sup>27</sup>, las crisis de menos de una hora representan el 40%; las

de varias horas el 25%; y las de segundos de duración, propias de las intercrisis, el 17%. El 18% restante corresponde a los ataques de dos o más días de duración (figura 4).

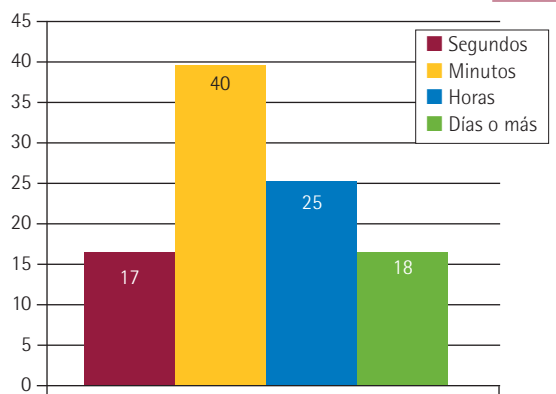


Figura 4 Distribución porcentual de la duración de las crisis vertiginosas en EM.

## Hipoacusia

Es el segundo síntoma cardinal de la EM y, aunque menos agudo y dramático que el vértigo, tiene un carácter más estable y se mantiene junto con los acúfenos en los periodos de acalmia<sup>14</sup>. Se trata de una hipoacusia neurosensorial endococlear. Los sonidos se pueden percibir distorsionados y con un reclutamiento intenso<sup>6,19,21</sup>.

La hipoacusia puede fluctuar mucho durante el curso de la enfermedad, sobre todo en los dos primeros años<sup>6</sup>, pero luego la fluctuación es menor y la audición declina de forma gradual. Durante el ataque de vértigo siempre disminuye la agudeza auditiva.

La hipoacusia puede aparecer simultáneamente con el vértigo o precederle en horas o días, y a veces durante meses o años, junto con los acúfenos, como aura de la crisis. En nuestra experiencia, la hipoacusia acompaña al vértigo en los ataques en el 84,13% de los casos en las primeras fases de la enfermedad y mejora tras la crisis en el 24,38% de las ocasiones<sup>27</sup>.

La hipoacusia puede afectar aisladamente a los tonos graves, a los medios, a los agudos o a todos en general<sup>19</sup>. La

hipoacusia de los tonos graves en las fases iniciales de la EM es muy propensa a la recuperación, de modo que la audición se normaliza tras la crisis. Esta fluctuación puede mantenerse durante un cierto tiempo, hasta que inexorablemente se instaura un deterioro progresivo de la audición. Los casos de larga evolución acaban con una hipoacusia profunda y escasas o nulas fluctuaciones.

Los tonos graves se afectan en la fase inicial; los tonos medios se alteran más a partir del año de evolución, apareciendo formas pantonales. La caída de los tonos agudos es propia de las fases más avanzadas.

## Los acúfenos

Los acúfenos constituyen el tercero de los síntomas cardinales de la EM. Pueden aparecer en las crisis o estar presentes durante meses o años antes de la misma, al igual que la hipoacusia. Lo habitual es que exista un ruido de tonalidad más o menos grave y continuo, al que se superpone otro de tonalidad aguda en las crisis<sup>14</sup>.

Los acúfenos suelen ser estables, con intensidad fluctuante desde el momento de su aparición, y se mantienen en los intervalos. Pueden llegar a convertirse en el síntoma más molesto y principal de la enfermedad. No obstante, en las fases iniciales de la EM, es frecuente su mejoría e incluso su desaparición tras el ataque. En nuestra experiencia, esta mejoría de los acúfenos tras la crisis se presenta en el 23,6% de los casos recientes<sup>27</sup>.

## Plenitud y presión

Como hemos señalado, casi todos los pacientes se quejan de sensación de plenitud y de presión en el oído enfermo. Esta sensación puede ser constante y su intensidad puede aumentar como aura que precede al ataque de vértigo.

## Manifestaciones acompañantes

Son frecuentes en las crisis, especialmente en las primeras, y se deben a la repercusión de la alteración vestibular sobre el sistema neurovegetativo o la psique.

### Síntomas vagales

Náuseas y vómitos acompañan a los paroxismos vertiginosos junto con diaforesis, palidez de cara y miembros, bradicardia e hipotensión (figuras 5 y 6). Estas últimas pueden determinar estados sincopales transitorios. Dolores abdominales y diarrea se observan en las crisis más agudas y violentas, propiciando confusiones diagnósticas.

Ocasionalmente, se ha observado una rinitis vasomotora ipsilateral<sup>12</sup> con obstrucción nasal y rinorrea acuosa que, si coincide con cefalea, puede hacer pensar en una neuralgia craneofacial atípica.

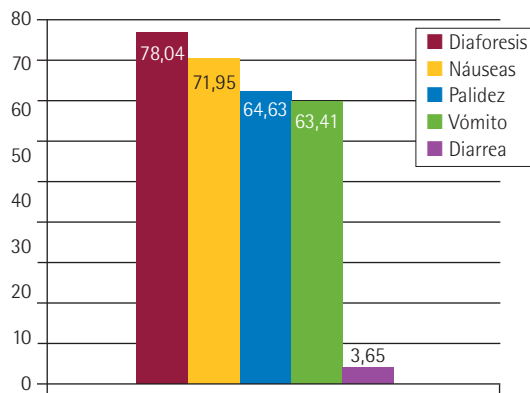


Figura 5 Frecuencia relativa de las manifestaciones vagales en la crisis vertiginosa.

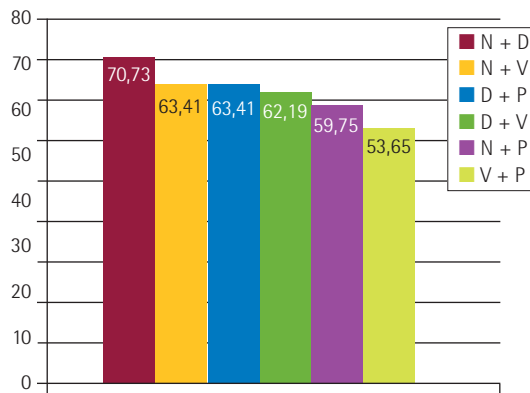


Figura 6 Frecuencia relativa de las asociaciones de síntomas vagales en las crisis de la EM.

### Cefaleas

La concomitancia de cefalea y crisis vertiginosa se observa con relativa frecuencia, aunque la proporción encontrada varía sensiblemente con los autores. Para unos es rara<sup>4,12</sup>, mientras que para otros<sup>28</sup> llega a estar presente en el 58% de los casos.

El propio Ménière ya apuntó una posible relación entre EM y migraña<sup>15</sup>. Varios estudios apuntan que la prevalencia de migraña en la EM es mucho mayor a la encontrada en grupos control<sup>29,30</sup> y establecen que el 45% de los pacientes con EM experimentan al menos un síntoma migrañoso (cefalea, fotofobia, síntomas de aura) durante las crisis<sup>30</sup>.

### Ansiedad

La naturaleza de los síntomas es tal que un número significativo de pacientes desarrolla un auténtico estado de ansiedad, lo que no debe enmascarar el trastorno de base y debe ser tenido en consideración a la hora de instaurar el tratamiento. El comportamiento caprichoso e imprevisible de las crisis y de cada uno de los síntomas es la causa principal de la inseguridad y de la ansiedad de los pacientes de EM.

## FORMAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Se han descrito las siguientes modalidades, además de la típica, ya descrita:

### El vértigo de Lermoyez

Se trata de una variante rara<sup>4,12,22</sup> (18% de los pacientes con Ménière<sup>31</sup>), en la que el ataque de vértigo suprime la hipoacusia preexistente. La hipoacusia se instaura de manera lenta y progresiva, acompañada de acúfenos, pudiendo llegar a cofosis. Al cabo de un tiempo más o menos largo, entre unas horas y semanas<sup>4,22</sup>, se presenta súbita y brutalmente un ataque de vértigo con náuseas y vómitos, que cede en pocas horas. Posteriormente todo vuelve a la normalidad: la audición se restablece y los acúfe-

nos desaparecen. En contadas ocasiones coexisten estas crisis con otras típicas de EM, destacando la alta proporción de episodios de vértigo sin fluctuación auditiva que se presentan con un inicio sintomático de tipo coclear<sup>22</sup>.

Al igual que sucede con la descripción de Ménière, merece la pena reproducir literalmente la de Lermoyez<sup>32</sup>:

*«En el síndrome que yo señalo, los fenómenos son los mismos, aunque se disponen siguiendo un orden inverso: constituyen un síndrome de Ménière a la inversa. En la forma clásica, el vértigo inaugura la crisis; en mis enfermos, el vértigo la liquida. Allí es el comienzo, aquí el final. En aquella, el vértigo altera bruscamente la salud; en ésta, la restablece súbitamente. En aquella, encadena el oído a la sordera; en ésta, lo libera. Pero, ya se trate de desgracia o de dicha, ambas llegan de improviso. La sucesión de los acontecimientos en el Ménière típico es la siguiente: buena audición, vértigo brusco con sordera súbita regresiva, malestar acompañante y lento restablecimiento; en mis enfermos: malestar creciente, sordera progresiva y después vértigo súbito que restablece la audición.*

Algunos trabajos<sup>33</sup> sugieren que el síndrome de Lermoyez podría constituir una entidad propia diferente de la EM.

### La crisis otolítica de Tumarkin

Algunos pacientes con EM bien documentada pueden experimentar episodios agudos de caída al suelo sin pérdida de conciencia y sin síntomas neurológicos asociados<sup>7,26</sup>. Este episodio se instaura sin pródromo alguno<sup>22</sup>. Puede ir seguido de una sensación breve de inestabilidad o incluso de una crisis de vértigo<sup>22</sup>, y ocurre en cualquier momento de la EM como fenómeno aislado o intercalado entre las crisis<sup>22</sup>. Los pacientes sienten como si una fuerza externa les empujara violentamente contra el suelo. Morales y Gallo-Terán<sup>34</sup> encuentran crisis de Tumarkin en el 32,5% de su serie de 40 pacientes.

En general, la literatura anglosajona es algo confusa sobre el término «crisis de Tumarkin». Suele referirse a una crisis de vértigo rotatorio típico de la EM, tan intensa

y de aparición tan brusca que el paciente cae inmediatamente al suelo sin poderse levantar. En el *Ménière's Disease Information Center*<sup>35</sup> describen esta situación como *drop attack*. En el *Medical Dictionary Online* se define el *drop attack* como una pérdida transitoria de la conciencia y del tono postural como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo al cerebro<sup>36</sup>. En otros trabajos se define como «una caída brusca sin pérdida de conciencia»<sup>37</sup>. Hain incluye las crisis de Tumarkin como una variante del *drop attack*<sup>38</sup> y señala que en éstos no hay pérdida alguna de conciencia y que su duración es de segundos. Se han descrito crisis otolíticas en pacientes con crisis vertiginosas y audición normal<sup>39</sup>.

### Enfermedad de Ménière sin vértigo (enfermedad de Ménière coclear) y sin hipoacusia (enfermedad de Ménière vestibular)

Ambas entidades corresponden, según la clasificación de la AAO de 1995, a una EM posible. En la EM coclear, el paciente presenta una hipoacusia fluctuante típica de esta enfermedad<sup>4,7,12</sup>. La hipoacusia precede durante años a la aparición del vértigo y a los restantes síntomas que completan el cuadro típico de la enfermedad<sup>7,12,27</sup>. El 15% de los casos de EM aparecen de esta forma<sup>27</sup>.

En la EM vestibular el paciente tiene crisis de vértigo sin síntomas auditivos, que con el tiempo se completan con la tríada de Ménière. En nuestra experiencia esta forma clínica de EM representa sólo el 2%<sup>27</sup>.

### Enfermedad de Ménière bilateral

Si para diagnosticar la EM unilateral hay que aplicar los criterios de la AAO a un oído, lo lógico es que en la enfermedad bilateral debamos aplicar esos mismos criterios en ambos oídos. No todos los autores opinan de la misma forma. House et al.<sup>40</sup> opinan que, si en la EM unilateral se ha perdido la función vestibular de un lado, al enfermar el otro lado ya no se pueden producir crisis típicas. Por tanto, determinan la bilateralidad por la audiometría, los acúfenos, la plenitud ótica y la hipoacusia, aunque no haya pruebas de que las

crisis de vértigo se deban a ese oído. En su serie, tras corregir diferentes sesgos, concluyen que la prevalencia de la enfermedad bilateral es del 24%. En otros estudios, la incidencia de la EM bilateral varía enormemente, entre el 2 y el 78%<sup>40-46</sup>. La prevalencia de enfermedad bilateral aumenta con la duración de la enfermedad y es máxima en el grupo con más de 20 años de evolución<sup>9,14,22,46,47</sup>.

Aunque no existan criterios de enfermedad bilateral, numerosos estudios señalan diversas alteraciones sugestivas de enfermedad en el oído contralateral. Obviamente, la incidencia de dichas alteraciones variará en función de la técnica utilizada: audiometría, potenciales de sumación, alteraciones de la conductancia, prueba del glicerol, síntomas subjetivos, etc.<sup>40,48-51</sup>. Incluso en los estudios histológicos sobre hueso temporal, se ha demostrado que el hidrops endolinfático puede ser completamente asintomático<sup>52,53</sup>. Por tanto, es obligado advertir al paciente de la posibilidad de enfermedad bilateral a la hora de discutir opciones terapéuticas<sup>40</sup>.

### Delayed hydrops o hidrops retardado

El hidrops retardado consiste en crisis de vértigo similares a las de la EM en pacientes con hipoacusia grave preexistente. Debe existir un periodo de latencia entre la aparición de la hipoacusia inicial y el comienzo de las crisis de vértigo de entre 1 y 74 años<sup>54-58</sup>. La hipoacusia suele ser de aparición brusca y debida a laberintitis, trauma acústico o craneal, otosclerosis o infección congénita por citomegalovirus; incluso se ha descrito una posible asociación familiar<sup>59</sup>. Pollak<sup>60</sup>, comparando pacientes con hidrops retardado e hidrops idiopático, no encontró diferencias en lo relativo a exploración clínica, nistagmográfica o calórica, apuntando una fisiopatología común entre ambas entidades.

Kamei<sup>61</sup> distingue dos tipos de hidrops retardado: la forma homolateral, en la que el oído con hipoacusia profunda desarrolla el hidrops, y la forma contralateral, en la que el hidrops se desarrolla en el oído no hipoacúsico. La forma homolateral es más frecuente, y la

contralateral suele aparecer en pacientes de edad avanzada.

### EVOLUCIÓN NATURAL

La evolución de la EM es esencialmente benigna<sup>5</sup>. Tiene una larga evolución y resulta difícil precisar su comienzo. Como el vértigo es el síntoma más alarmante, se considera su aparición como el comienzo de la enfermedad.

En conjunto, la EM evoluciona de la siguiente forma: la primera crisis vertiginosa es la más intensa y espectacular. Con frecuencia el oído enfermo presenta ya desde bastante tiempo antes una hipoacusia endolabérintica más o menos marcada, a la que bruscamente se suman un acúfeno de tonalidad aguda y un vértigo, preferentemente de tipo rotatorio, que puede ir acompañado de caída y casi siempre de náuseas y vómitos. Tras la crisis, aunque se recupere parcialmente la audición, el enfermo se queda algo más sordo de lo que estaba y los acúfenos son igualmente más intensos<sup>4</sup>.

Después de la primera crisis vertiginosa, se instaura un periodo de acalmia. El intervalo es variable y puede interrumpirse en pocas semanas por un nuevo ataque de vértigo. A partir de ese momento, los intervalos entre crisis se acortan, los ataques aumentan su frecuencia y paralelamente disminuyen su intensidad y duración. Al cabo de unos años las crisis se hacen menos intensas y acaban por extinguirse. Podríamos decir que en la EM se tiende a la desaparición de las crisis, a expensas de una sordeza profunda o total del oído enfermo.

De todos modos, la evolución de la EM es difícil de valorar objetivamente, dado que muchos enfermos cambian frecuentemente de médico y de hospital<sup>62</sup>. Habitualmente, la enfermedad evoluciona hacia la reducción significativa del número de crisis de vértigo, unas tres o cuatro anuales en pacientes controlados durante más de 20 años, con un deterioro auditivo permanente y progresivo, no fluctuante, y un acúfeno persistente<sup>22</sup>. Algunos autores sostienen que la tasa de remisión sinto-

mática en la EM es de hasta el 80% en un periodo de 5 a 10 años<sup>8,24</sup>.

La evolución clínica de la enfermedad puede variar sustancialmente en los pacientes<sup>63,64</sup>. El vértigo puede cesar espontáneamente en el 57% de los casos al cabo de dos años y en el 71% tras ocho años<sup>65</sup>. Aunque los ataques de vértigo pueden cesar con el tiempo, la pérdida de audición es progresiva y el acúfeno continúa siendo un problema. Por tanto, no puede admitirse una «curación espontánea» de la enfermedad<sup>64</sup>. Algunos autores encuentran que la intensidad de las crisis puede empeorar con la progresión de la enfermedad<sup>46</sup>, pero lo habitual es la estabilización de los síntomas en un periodo de 9 a 20 años de evolución<sup>24,66</sup>.

En pacientes con EM unilateral es frecuente encontrar alteraciones en el oído contralateral asintomático, que tras años de evolución acaban presentando crisis vertiginosas<sup>49,50</sup>.

En un reciente estudio realizado en España<sup>67</sup> se concluye que la frecuencia de las crisis disminuye rápidamente en los primeros ocho años, estabilizándose en los 10 años siguientes para volver a declinar gradualmente. Se hace evidente que el porcentaje de pacientes sin crisis de vértigo aumenta a medida que la enfermedad progresa. Se han propuesto varios sistemas de estadificación según la evolución. Filipo y Bárbara<sup>68</sup> los clasifican en:

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

fase, el paciente puede volver a la fase 1 o evolucionar a la fase 3.

- Fase 3: enfermedad bilateral.

Saeed<sup>69</sup> propone otro estadiaje, aceptado en la guía clínica de Prodigy<sup>70</sup>:

- Estadio inicial: aparecen crisis típicas de vértigo rotatorio. Durante la crisis empeora la audición y los acúfenos. Pueden precederse de plenitud ótica. Tras la crisis, los síntomas auditivos mejoran o desaparecen.
- Estadio intermedio: se establece y progresa una hipoacusia neurosensorial inicialmente en las frecuencias más bajas, pero la audición sigue fluctuando. Las crisis de vértigo alcanzan su máxima intensidad, que progresivamente tiende a disminuir. Los periodos de remisión son variables, durando a menudo hasta varios meses. El acúfeno progresa.
- Estadio tardío: el síntoma principal es la hipoacusia permanente y progresiva. Se pueden afectar ambos oídos. Los episodios de vértigo disminuyen y desaparecen. Pero se va instaurando un desequilibrio. El paciente puede encontrarse inestable, especialmente en la oscuridad. El acúfeno puede ser el síntoma más significativo.

En la revisión de los criterios diagnósticos por la Comisión de Otoneurología de la SEORL se pueden encontrar otros sistemas de estadificación<sup>17</sup>. Pensamos que la más útil para comparar grupos de tratamiento es la basada en el grado de hipoacusia, porque es el síntoma más cuantificable y su evolución suele ser paralela al curso de la enfermedad. Utiliza el umbral tonal medio de las frecuencias 500, 1.000, 2.000 y 3.000 Hz. Los estadios son:

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



## BIBLIOGRAFÍA

1. Duplay S, Follin E. La maladie de Ménière. Bull Soc Chir 1868;2:IX:446.
2. Bonnafont JP. Traite théoretique et pratique des Maladies de l'oreille et des organes de l'audition. Paris: Librairie JB Bailliére et fils; 1873. p. 561-4.
3. Stevenson RS, Guthrie D. A History of Oto-Laryngology. Edinburgh: E&S Livingstone LTD; 1949. p. 57-8.
4. Aubry M, Pialoux P. Maladies de l'oreille interne et oto-neurologie. Paris: Masson et Cié; 1957. p. 280-312.
5. Hallpike CS. La maladie de Ménière. L'appareil vestibulaire. Aubin A (ed.). Presses Universitaires de France (Paris); 1957. p. 361-85.
6. Harper LA, McCabe BF. Enfermedad de Ménière y otros trastornos laberínticos periféricos. En: Otorrinolaringología. Paparella MM, Shumrick DA (eds.). Buenos Aires: Panamericana; 1982;41:1864-76.
7. Baloh RW, Honrubia V. Endolymphatic Hydrops (Ménière's syndrome). En: Baloh RW, Honrubia V (eds.). Clinical neurophysiology of the vestibular system. 2nd ed. Philadelphia: FA Davis Company; 1990. p. 214-9.
8. Brandt TH. Vertigo and dizziness. En: Asbury AK, McKhan GM, Mac Donald (eds.). Diseases of the nervous system. Philadelphia: Saunders; 1986. p. 561-576.
9. Brandt TH. Vertigo: its multisensory Syndromes. Springer Verlag; 1991. p. 41-55.
10. Martin H, Martin CH. La enfermedad de Ménière. En: Portmann M (ed.). Otorrinolaringología. Barcelona: Masson; 1984. p. 110-25.
11. Gentine A. Maladie de Ménière. En: Magnan J, Freyss G, Conraux C (eds.). Troubles de l'équilibre et vertiges. Paris: Soc Franç Oto-rhino-laryngologie et Pathologie Cervico-faciale; 1997. p. 418-27.
12. Colman BH. Ménière's disease. En: Ballantyne J Groves J (eds.). Scott-Brown's Diseases of the Ear, Nose and Throat. Vol 2. London: Butterworths; 1971. p. 589-629.
13. Azoy A. El vértigo: estudio fisiopatológico. Barcelona: Manuel Marín Ed.; 1948. p. 67-103.
14. Meyer zum Gottesberge A (1969): Enfermedad de Ménière. En Tratado de Otorrinolaringología (eds J Berendes, R Link, F Zöllner, Ed. Científico Médica Barcelona) Tomo III/2, pp: 1827-1866.
15. Ménière P. Mémoire sur les lésions de l'oreille interne donnant lieu á des symptomes de congestión cérébrale aproplectiforme. Gazette Medicale de Paris Ser 3; 1861;16:597-601.
16. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. Head and Neck Surgery 1995;3:181-5.
17. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. Acta Otorrinolaringol Esp 2002;53:621-6.
18. Alford BR. Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurements. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972;76:1462-4.
19. Fowler EP. Tinnitus, Vertigo and Deafness: Ménière's disease and Meniéiform disorders. En: Coates GM, Schenck HP, Miller MV (eds.). Otolaryngology. Hagerstown, Maryland: WF Prior Company Inc; 1956. p. 1 -59.
20. Elorza Arizmendi JFX, Bartual Pastor J. Vértigo de Ménière II. Incidencia según la edad, el sexo y la estación del año. Anales ORL Iber-Amer 1982;6:469-78.
21. Jackson Ch, Jackson Ch L. Diseases of the Nose, Throat and Ear, Including Bronchoscopy and Oesopgagocopy. WB Saunders Company; 1945. p. 365-70.
22. Pérez Fernández N, Quesada Martínez JL. Enfermedad de Ménière. En: J Bartual Pastor, N Pérez Fernández (eds.). El sistema vestibular y sus alteraciones. Barcelona: Masson; 1999. p. 351-63.
23. Thomas K, Harrison MS. Long- term follow-up of 610 cases of Ménière disease. Proc R Soc Med 1971;64:853.
24. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Ménière's disease. Acta Otolaryngol (Stockh) 1984;406:72-7.
25. Stahle J, Stahle Ch, Arenberg IK. Incidence of Ménière's disease. Arch Oto Otolaryngol 1978;104:99-102.
26. Tumarkin A. The otolithic catastrophe: a new syndrome. Br Med J 1936;2:175-177.
27. Elorza Arizmendi JFX, Bartual Pastor J. Vértigo de Ménière III. Frecuencia relativa de los diferentes síntomas y otros aspectos clínicos deducidos del tratamiento estadístico de las historias clínicas estandarizadas. Anales ORL Iber-Amer 1983;1:59-71.
28. Atkinson M. Ménière's syndrome and migraine observations on common relationship. Ann Intern Med 1943;18:797-808.
29. Pérez López L, Belinchón de Diego A, Bermell Carrión A, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C. Enfermedad de Ménière y migraña. Acta Otorrinolaringol Esp 2006;57:126-9.
30. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease. Is there a link? Neurology 2002;59:1700-4.
31. Schmidt PH, Schoonhoven R. Lermoyez's syndrome. A follow-up study in 12 patients. Acta Otolaryngol 1989;107(5-6):467-73.
32. Lermoyez M. Le vertige qui fait entendre. Presse Med 1919;27:1.
33. Maier W, Marangos N, Aschendorff A. Lermoyez syndrome: electrocochleographic studies. Laryngorhinootologie 1996;75(6):372-6.
34. Morales Angulo C, Gallo-Terán J. Crisis otolíticas de Tumarkin o drop attacks en pacientes con enfermedad de Ménière. Acta Otorrinolaringol Esp 2005;56:469-71.
35. Ménière's Disease Information Center. Última modificación en enero de 2008. Disponible en Internet [<http://www.Ménièresinfo.com/symptoms.html#drop-attacks>], con acceso el día 13-4-08.

36. Medical Dictionary Online. Disponible en Internet [<http://www.online-medical-dictionary.org/omd.asp?q=drop+attacks>], con acceso el día 13-4-08.
37. Ishiyama G, Ishiyama A, Jacobson K, Baloh R. Drop attack in older patients secondary to an otologic cause. *Neurology* 2001;57:1103-6.
38. Hain TC. Drop Attacks. Última modificación en Diciembre de 2007. Disponible en Internet [<http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/central/drop.html>], con acceso el día 13-4-08.
39. Ishiyama G, Ishiyama A, Baloh R. Drop attacks and vertigo secondary to a non-Ménière otologic cause. *Arch Neurol* 2003;60:71-5.
40. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-6162.
41. Selaimen da Costa S, Alves de Sousa LC, Ribeiro de Toledo Piza M. Enfermedad de Ménière: introducción, epidemiología y evolución natural. *Clín Otorrinolaringol Norteam* 2002;3:433-73.
42. Morrison AW. Management of sensorineural deafness. London: Butterworths; 1975. p. 109-44.
43. Thomas K, Harrison MS. Long-term follow-up of 610 cases of Ménière's disease. *Proc R Soc Med* 1971;64:853.
44. Stahle J, Bergmann B. The caloric reactions in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1967;9:1629-43.
45. Paparella MM, Griebie M. Bilaterality of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994;510:67-72.
46. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
47. Morrison AW. Predictive test for Ménière's disease. *Am J Otol* 1986;7:5-10.
48. Conlon BJ, Gibson WPR. Ménière's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999;109:1800-2.
49. Brookes GB, Morrison AW, Richard R. Unilateral Ménière's disease: is the contralateral ear normal? *American J Otolaryngol* 1985;6(6):495-9.
50. Perez R, Chen JM, Nedzelski JM. The status of the contralateral ear in established unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:1373-6.
51. Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M. Ménière's disease: a long-term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol* 2006;126:921-5.
52. Merchant SN, Adams JC, Nadol Jr JB. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005;26:74-81.
53. Guly AJ, Schucknecht HF. Classification of endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1982;3:319-22.
54. Nadol JB, Weiss AD, Parker SW. Vertigo of delayed onset after sudden deafness. *Ann Otol* 1975;84:841-6.
55. Wolfson RJ, Leiberman A. Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope* 1975;85:1762-6.
56. Hicks GW, Wright WJ. Delayed endolymphatic hydrops: a review of 15 cases. *Laryngoscope* 1988;98:840-5.
57. LeLiever WC, Barber HO. Delayed endolymphatic hydrops. *J Otolaryngol* 1980;9:375-80.
58. Schucknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:843-53.
59. Dodson KM, Kamei T, Sismanis A, Nance WE. Familial unilateral deafness and delayed endolymphatic hydrops. *Am J Med Genet A* 2007;143(14):1661-5.
60. Pollak L. Audiovestibular findings in patients with delayed and idiopathic endolymphatic hydrops: a comparative study. *Am J Otolaryngol* 2004;25:151-6.
61. Kamei T. Delayed endolymphatic hydrops as a clinical entity. *Int Tinnitus J* 2004;10(2):137-43.
62. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;485:78-83.
63. Minor LB, Schlesse DA, Carey JP. Ménière's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:9-16.
64. Salt AN. The symptoms and incidence of Ménière's disease. The Ménière's page. Department of Otolaryngology. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri. Disponible en Internet [<http://oto.wustl.edu/men/mn1.htm>]. Última actualización en noviembre de 2005. Con acceso el día 17-7-07.
65. Silverstein H, Smoutha E, Jones R. Natural history vs. Surgery for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;100:6-16.
66. Green JD Jr, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:783-8.
67. Pérez Garrigues H, López Escámez JA, Pérez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time Course of Episodes of Definitive Vertigo in Ménière's Disease. Aceptado para su publicación por *Archives of Otolaryngology* en marzo de 2008.
68. Filipino R, Barbara M. Natural history of Ménière's disease: staging the patients of their symptoms? *Acta Otolaryngol* 1997;526:10-3.
69. Saeed SR. Diagnosis and treatment of Ménière's disease. *BMJ* 1998;316:368-72.
70. Prodigy Guidance. Ménière's disease. Marzo 1999; última revisión en julio 2004. Disponible en Internet [[http://cks.library.nhs/Ménières\\_disease/view\\_whole\\_guidance](http://cks.library.nhs/Ménières_disease/view_whole_guidance)], con acceso el día 17-7-07.



## 5. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL

Andrés Soto Varela, Sofía Santos Pérez

### INTRODUCCIÓN

«Doctor, he comenzado a notar ruidos también en el otro oído». Ésta es una de las peores noticias que un paciente diagnosticado de enfermedad de Ménière (EM) nos puede comunicar cuando se sienta frente a nosotros en la consulta. La afectación bilateral supone un contratiempo importante en el manejo de estos pacientes. Por un lado, con frecuencia son cuadros más agresivos, con más crisis y peor respuesta a los tratamientos farmacológicos. Además, cualquiera de los dos oídos puede ser el causante de cada una de las crisis y no siempre es sencillo dilucidar a cuál culpabilizamos en un momento concreto. Por otra parte, puesto que la evolución natural de la enfermedad camina hacia el daño laberíntico grave (habitualmente, con hipoacusia significativa), el hecho de que esta hipoacusia pueda ser bilateral genera en el paciente un problema de comunicación mucho más serio que ante un deterioro unilateral. Por último, al no disponer de un oído normal, «de reserva», la actitud terapéutica debe ser mucho más cauta y conservadora, y las actitudes conservadoras son escasamente efectivas en un porcentaje no desdeñable de estos sujetos.

Para conocer mejor las peculiaridades de estos desafortunados pacientes y poder prestarles un apoyo efectivo, intentaremos dar respuesta a una serie de cuestiones. Precisamos, en primer lugar, definir qué es una EM bilateral (EMB) y cuáles son su incidencia y su prevalencia. Debemos revisar también el modo de debut de la bilateralización (sincrónico entre los dos oídos o metacrónico), con las posibles implicaciones que esto tiene desde el punto de vista clínico. Repasaremos también lo que se conoce sobre su posible etiología, haciendo especial hincapié en aquellos pun-

tos que pueden diferenciarla de los casos unilaterales. Analizaremos las implicaciones que la afectación bilateral tiene para el diagnóstico clínico, especialmente para la interpretación de aquellas pruebas en las que comparamos el oído afectado con el «sano» (que en este caso no existe). Y, sobre todo, reflexionaremos con detalle sobre el enfoque del tratamiento, dando más importancia a actitudes terapéuticas no ablativas y sopesando cuidadosamente los momentos de emplear técnicas más agresivas.

### DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL

El diagnóstico de EMB exige el diagnóstico de la enfermedad en cada uno de los dos oídos. Los criterios comúnmente aceptados son los propuestos por la Academia Americana de Otorrinolaringología<sup>1</sup> para el diagnóstico de EM, que se han expuesto ampliamente en otro capítulo.

La presencia de los síntomas auditivos (la hipoacusia, el acúfeno y la sensación de plenitud) en uno de los dos oídos (o simultáneamente en ambos) nos permitirá no sólo confirmar el diagnóstico de bilateralidad, sino tratar de decidir en cada momento cuál es el oído causante de la clínica.

Sin embargo, no está absolutamente definido en qué momento puede considerarse que existe una bilateralización. Algunos autores, como House et al.<sup>2</sup>, consideran que ésta se da cuando un paciente que presenta una EM unilateral refiere hipoacusia documentada, así como acúfenos y sensación de plenitud, en el oído contralateral. No obstante, otros autores consideran que esto no es suficiente como criterio de bilateralidad. De hecho, indican la necesidad de establecer la diferencia entre una EM en el segundo oído

y una hidrops coclear. Esta última se define como una hipoacusia fluctuante, acúfenos y sensación de ocupación del oído contralateral, pero no necesariamente tiene que cursar con crisis de vértigo. Para el diagnóstico de EMB sí sería preciso presentar episodios típicos de vértigo.

Estudios histológicos recientes en temporales humanos revelaron que en muchos de los casos en que se demostraba hidrops coclear los pacientes no habían presentado en vida síntomas de EM; sin embargo, en los temporales de pacientes diagnosticados en vida de EM se pudo demostrar en todos la presencia de hidrops<sup>2</sup>. Así, podríamos considerar que ésta siempre precedería a la EM, aunque tan sólo en aproximadamente un tercio de los casos evolucionaría a ésta. Por otra parte, todos los sujetos que presentan EM tendrían hidrops coclear.

No obstante, la anterior afirmación no es aceptada por todos los autores. Por ejemplo, Belal et al. consideran que la EM no se asocia necesariamente a hidrops<sup>3</sup>. En la misma línea, un estudio reciente de Kariya et al. analizó de forma minuciosa los cambios histológicos en el oído contralateral de pacientes diagnosticados de EM. Los hallazgos más importantes no consistieron en la presencia o no de hidrops, sino en una pérdida de células ciliadas y alteraciones en la *stria vascularis*, comparándolos con controles sanos. Sin embargo, no se detectó diferencia alguna en el ligamento espiral<sup>4</sup>. Otros autores (Brookes et al.) comunican también la existencia de alteraciones funcionales en más de un tercio de los oídos contralaterales en pacientes con EM unilateral<sup>5</sup>.

Todos estos hallazgos conducen a la conclusión de que no se debe usar nunca el oído contralateral no sintomático como control en estudios clínicos de pacientes con EM unilateral.

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y FORMA DE DEBUT

La prevalencia de la EMB muestra en la literatura científica gran variabilidad, lo que puede deberse fundamentalmente a dos causas. Por un lado, a los diferentes criterios empleados no sólo para considerar la bilateralización de la

enfermedad, sino incluso para su diagnóstico. El otro factor clave es la diferencia en el periodo de seguimiento de los pacientes en las distintas series.

Como decíamos, existen diferencias sustanciales entre los datos de prevalencia de enfermedad bilateral aportados por diferentes grupos de trabajo. Podemos encontrar porcentajes de bilateralidad del 5,3<sup>6</sup>, el 11<sup>2</sup> o el 17%<sup>7</sup>; incluso podemos hallar porcentajes más altos si el tiempo de seguimiento aumenta. De hecho, aunque el proceso se suele transformar en bilateral en los primeros siete años de la enfermedad<sup>2,7</sup> (según Paparella y Griebie, fundamentalmente en los primeros dos años<sup>8</sup>), esto no siempre es así. Hay estudios que muestran que la bilateralidad se incrementa a medida que aumenta la duración de la enfermedad, por lo que después de 20 años de seguimiento se obtiene una cifra de bilateralidad del 47%<sup>9</sup>. Otros autores han corroborado resultados similares<sup>10,11</sup>.

En cuanto a la forma de debut de la bilateralización, la enfermedad puede manifestarse de forma simultánea en ambos oídos (debut sincrónico, en aproximadamente el 11% de los casos<sup>2</sup>) o aparecer primero en un oído y desarrollarse en el contralateral transcurrido un cierto tiempo (debut metacrónico). No existe un límite de tiempo para la bilateralización desde el inicio de la enfermedad<sup>12</sup>, con lo cual cualquier paciente con enfermedad unilateral, incluso antigua, puede potencialmente desarrollarla de forma bilateral. Sin embargo, como ya expusimos previamente, la bilateralización es más frecuente en los primeros años tras el debut de la enfermedad en el primer oído.

En los casos de debut metacrónico, la afectación del segundo oído suele iniciarse con leves cambios audiométricos, sobre todo en las frecuencias graves. Sin embargo, no todos estos pacientes desarrollan finalmente una EMB. Entre un 16<sup>2</sup> y un 33%<sup>12</sup> no llegan a manifestar una bilateralización de la enfermedad. Los pacientes que sí la desarrollan, además de la hipoacusia (que suele ser fluctuante), presentan también acúfenos o sensación de taponamiento en el segundo oído. No obstante, no siempre se trata de crisis de vértigo francas; en el caso de que exista una arreflexia (o hiporreflexia intensa) vestibular previa en el

oído afectado inicialmente (bien por la propia evolución natural de la enfermedad, bien como consecuencia de tratamientos destructivos), la consecuencia clínica de la bilateralización tiende a ser fundamentalmente inestabilidad (más que crisis rotatorias)<sup>2</sup>.

En nuestra casuística, los pacientes con EMB (76 casos) representan el 9,3% del total de pacientes con EM (818 sujetos). Estos datos concuerdan con varios de los porcentajes de bilateralidad comunicados por otros autores<sup>2,13</sup>.

Existen estudios que comparan el porcentaje de bilateralidad en dos grupos de pacientes (tratados con fármacos o sometidos a cirugía). Los resultados son contradictorios. House et al.<sup>2</sup> no encuentran diferencias entre unos y otros. Sin embargo, Rosemberg et al.<sup>7</sup> comunican una incidencia de bilateralidad del 17% en el grupo de pacientes que reciben tratamiento farmacológico frente al 5,9% en los pacientes sometidos a cirugía. Esta es una diferencia esperable, por cuanto la actitud terapéutica en los pacientes con enfermedad bilateral es más cautelosa, y es mucho más restrictiva la indicación de cirugía que en los enfermos unilaterales. Por otra parte, la realización de una intervención quirúrgica va habitualmente precedida de un estudio minucioso y exhaustivo, precisamente para descartar el riesgo de enfermedad subclínica en el oído contralateral.

## CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

La etiología de la EM permanece desconocida. De hecho, para hablar con propiedad de EM debemos referirnos al cuadro idiopático; así, cuando un paciente presenta clínica compatible con EM secundaria a una causa conocida, se trataría entonces de un síndrome de Ménière. No obstante, por lo que respecta a la EMB, algunos autores<sup>14</sup> defienden un probable origen sistémico de ésta, probablemente de causa autoinmunitaria.

Datos analíticos que podrían tener especial relevancia son la presencia de títulos elevados de anticuerpos antifosfolípidos (el más habitual es el anticuerpo anticardiolopina [ACA]) y de anticuerpos antinucleares (ANA) en los pacientes con EM. En cuanto a los primeros, están presentes en

el 27% de los sujetos con EM unilateral, frente a porcentajes del 6 al 9% en la población general<sup>15,16</sup>. Por su parte, los ANA están elevados hasta en un 38% de los pacientes con EMB<sup>17</sup>.

Los anticuerpos antifosfolípidos (también denominados anticoagulante lúpico) se asocian con síndromes trombóticos más que con procesos inflamatorios. Esto explicaría que en el estudio post mórtem de temporales afectados de EM no se detecten signos de inflamación; así, la enfermedad podría estar relacionada no con mecanismos inflamatorios, sino probablemente con microembolias laberínticas<sup>17</sup>. Asimismo, la presencia de valores altos de estos anticuerpos en otras enfermedades de origen claramente autoinmunitario (como el síndrome de Sjögren) es un dato más que nos llevaría a considerar a la EM (al menos en su forma bilateral) como una probable enfermedad inmunomediada sistémica<sup>17</sup>.

Un dato más que apoya este mecanismo inmunológico (probablemente, un proceso autoinmunitario contra antígenos específicos del oído interno) es la presencia de anticuerpos IgG contra el antígeno PO (proteína 30kD) en pacientes con EMB<sup>18,19</sup>.

En lo que respecta a posibles factores genéticos implicados en el origen de la EM, se han establecido relaciones con antígenos de histocompatibilidad (HLA). La base de esta asociación podría ser una mutación en el brazo corto del cromosoma 6 (entre el *locus* HLA-C y HLA-A)<sup>19</sup>. Por su parte, en un estudio realizado en dos subpoblaciones españolas de pacientes con EMB, López Escámez et al.<sup>20</sup> comunicaron que el alelo HLA-DRB1\*1101 y el grupo alélico HLA-DRB1\*11 podrían determinar un incremento de la susceptibilidad para desarrollar esta enfermedad en la población mediterránea. En ese mismo estudio, esta asociación no se encontró en la población gallega.

## PECULIARIDADES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de EMB exige el diagnóstico de EM en cada uno de los dos oídos<sup>21</sup>, y esto no siempre es sencillo. El hecho de no disponer de un oído normal, con el cual poda-

mos comparar al enfermo, complica en algunas circunstancias la confirmación diagnóstica.

Una circunstancia especial es la de la EMB diferida. Se trata de pacientes que consultan por una historia clínica compatible con EM unilateral y en los que hallamos una hipoacusia neurosensorial (habitualmente pantonal e intensa) en el oído contralateral. Podría tratarse de una bilateralización tardía de una EM o bien de una EM unilateral en un paciente con un daño coclear previo por otro motivo. El interrogatorio retrospectivo en ocasiones nos muestra una historia de vértigos antiguos que podrían ser compatibles con una EM en su momento unilateral; sin embargo, no siempre los pacientes recuerdan haber presentado síntomas vestibulares tan floridos como cabría esperar de una EM.

Otro aspecto reseñable es el diagnóstico diferencial entre una EMB y la enfermedad inmunomediada del oído interno. Clínicamente, pueden tener un comportamiento muy similar, ya que en ocasiones la enfermedad inmunomediada se comporta como una hidrops endolinfática. De hecho, como ya se ha mencionado previamente, se discute un posible mecanismo autoinmunitario en la EMB y se ha descrito una mayor incidencia de anticuerpos antinucleares positivos en estos pacientes con respecto a la población general<sup>17</sup>. El criterio diferencial se basa en los resultados de las pruebas analíticas de autoinmunidad, habitualmente positivas en la enfermedad inmunomediada del oído interno y casi siempre negativas en la EMB. Sin embargo, la respuesta terapéutica se solapa en ambas entidades: la EM, como es bien sabido, responde en ocasiones favorablemente al tratamiento con corticoides.

Otro punto que debe tenerse en consideración es la posible bilateralidad subclínica de muchos (tal vez de todos) pacientes con enfermedad unilateral. El hecho de que la afectación del segundo oído pueda retrasarse en ocasiones muchos años con respecto al debut de la enfermedad en el primero obliga a considerar toda EM unilateral como potencialmente bilateralizable en el transcurso de su evolución. Por ese motivo, la cautela con la que luego mencionaremos que debe enfocarse el tratamiento con técni-

cas destructivas en los casos bilaterales debería extenderse también a los unilaterales (por el riesgo de su posible bilateralización). Diversos estudios han intentado en los últimos años detectar la presencia de afectación subclínica en el oído contralateral en casos de enfermedad unilateral. Se han empleado para ello diferentes parámetros de estudio de la función laberíntica; tal vez los más analizados son las otoemisiones acústicas<sup>22</sup> y los potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMP)<sup>23,24</sup>. Como hemos mencionado, existen incluso estudios histológicos post mórtem del oído interno de pacientes con EM uni y bilateral<sup>4</sup>. La conclusión de todos estos trabajos es que existe un elevado porcentaje de pacientes con enfermedad unilateral y datos de lesión incipiente en el oído contralateral. Está todavía por demostrar si todas esas lesiones subclínicas terminarán transformándose en síntomas francos de EM o bien permanecerán como subclínicas durante toda la vida del paciente. La existencia de un daño subclínico en el oído contralateral de los pacientes con enfermedad clínica unilateral podría explicar la dificultad en la compensación que se observa en algunos de los pacientes sometidos a técnicas terapéuticas de ablación de la función vestibular.

El diagnóstico de la EM (uni o bilateral) es fundamentalmente clínico, y como única prueba complementaria es necesaria la audiometría tonal liminar para la constatación de la hipoacusia. No obstante, es habitual la realización de otras pruebas de exploración vestibular para obtener una información lo más completa y precisa posible de la situación de la función laberíntica y del estado del equilibrio. Quizá las dos pruebas que más información nos pueden aportar son las pruebas calóricas y los VEMP. Sin embargo, la interpretación de los resultados de ambas pruebas es difícil en una EMB. Esto se debe a que el rango de amplitud de las respuestas en estas pruebas es muy variable de unas personas a otras; por ello, salvo ausencia completa (o casi completa) de respuesta tras la estimulación (que sí tiene un significado claro), el análisis de sus resultados se obtiene comparando las respuestas de los dos oídos. Se buscan así asimetrías en la función vestibular (menor velocidad de fase lenta o número de nistagmus en las pruebas calóricas, retraso en la latencia de las ondas o me-

nor amplitud en los VEMP), fácilmente interpretables cuando contamos con un oído de referencia sano (enfermedad unilateral), pero de análisis más complejo cuando estamos comparando dos oídos enfermos. En la figura 1 se puede observar un registro videonistagmográfico tras estimulación calórica de un paciente con EMB; la respuesta es de escasa cuantía, pero simétrica.

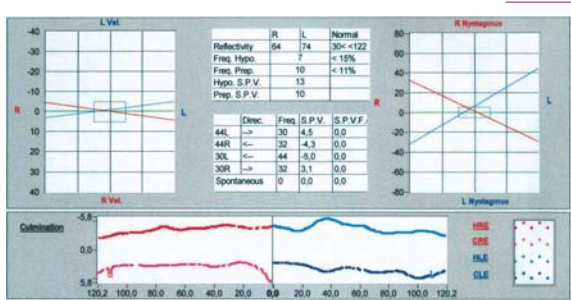


Figura 1 Registro videonistagmográfico tras estimulación calórica en un paciente con EMB. Escasa respuesta bilateral, simétrica.

Como en la enfermedad unilateral, el diagnóstico obliga a excluir otras posibles causas de la sintomatología. Para ello, entre otras cosas, también es necesaria la realización de una resonancia magnética encefálica que descarte la existencia de alteraciones patológicas en el VIII par craneal o en el tronco cerebral.

En cuanto a la posturografía dinámica computarizada, informa del estado funcional del equilibrio del paciente y del aprovechamiento de las distintas informaciones sensoriales. Es poco útil en periodos de crisis, ya que los resultados de la posturografía varían en función del tiempo transcurrido desde la última crisis presentada<sup>25</sup>. Sin embargo, permite planificar un tratamiento rehabilitador en las fases finales de la enfermedad, en las cuales la inestabilidad es, con frecuencia, un síntoma invalidante.

## ENFOQUE TERAPÉUTICO

Como premisa, podría decirse que el tratamiento de los pacientes con EMB debe seguir las mismas pautas que en los casos unilaterales. La secuencia «tratamiento farmacológico y dietético-administración de fármacos transtimpánicos-

cirugía» es básicamente válida para los pacientes con enfermedad bilateral, pero con matices. Una primera consideración debe ser la necesidad de guardar mayor cautela antes de emplear técnicas ablativas de la función vestibular o coclear (neurectomía o laberintectomía). Esta misma cautela también debe observarse antes de emplear técnicas que pueden dañar la función del laberinto (aunque se usen sin intención ablativa), como la administración de gentamicina transtimpánica. En estos pacientes, las recomendaciones sobre estilo de vida y hábitos dietéticos, junto con el manejo adecuado del arsenal terapéutico disponible, deben optimizarse al máximo, evitando (o retrasando) el paso a tratamientos más agresivos.

Son muchos los fármacos empleados en la EM (sedantes vestibulares, betahistina, trimetazidina, diuréticos, flunarizina, corticoides, fármacos de medicina natural, etc.). Existen evidencias científicas de la utilidad de algunos de ellos en el control de los síntomas o en la prevención de las crisis. El empleo de otros, sin embargo, aunque ampliamente difundido, no está respaldado por ensayos clínicos concluyentes. No obstante, no es objetivo de este capítulo realizar una revisión de la utilidad o no de los diferentes fármacos en el tratamiento de la EM, sino resaltar aquellos aspectos que diferencian a los casos bilaterales de los demás. Y quizá la mayor diferencia sea la mejor respuesta a los corticoides en los casos de EMB. Esto podría deberse a que algunas personas etiquetadas de EMB no hubiesen sido correctamente diagnosticadas y que, en realidad, presenten una enfermedad inmunomediada del oído interno (como hemos visto, uno de sus principales diagnósticos diferenciales). O bien, tratándose realmente de una EMB, podría estar en relación con los factores inmunitarios descritos en la etiopatogenia (elevación de los anticuerpos antifosfolípidos y de los anticuerpos antinucleares). Aunque el mecanismo de acción de los corticoides en la EM no está definitivamente aclarado, estudios *in vitro*<sup>26</sup> en ratas han demostrado que los glucocorticoides aumentan la absorción de sodio por parte del epitelio de los conductos semicirculares, manteniendo, en consecuencia, baja la concentración de sodio en la endolinfa y evitando la absorción de líquidos y, por tanto, la hídrops. En otro estudio reciente<sup>27</sup>, se administró de-



xametasona a cobayas a las que previamente se había inducido una hidrops experimental mediante la obstrucción del saco endolinfático. En el grupo tratado con dexametasona, los daños audiológicos e histopatológicos fueron menores que en el grupo control. El hecho es que, ante una EMB que no responde bien al tratamiento inicial, la administración de corticoides por vía oral debe preceder siempre a cualquier otro tratamiento potencialmente destructivo para el oído.

El tratamiento farmacológico se administra por vía general (habitualmente oral), con lo cual puede ser efectivo en ambos oídos. Esta no es una cuestión menor en la EMB. De hecho, si es necesario «saltar» alguno de los siguientes escalones terapéuticos (fármacos transtimpánicos o cirugía), un primer problema que se debe resolver es estar seguros de cuál es el oído causante de los síntomas en ese momento. Hay ocasiones en que la elección no ofrece dificultad (fluctuación de los síntomas auditivos en uno de los dos oídos, coincidiendo con las crisis de vértigo y con estabilidad auditiva en el otro), pero no siempre es tan sencillo, bien porque fluctúan los síntomas auditivos en los dos oídos, bien porque no hay fluctuaciones francas en ninguno de ellos. Esta posible dificultad para identificar el oído causante de los síntomas en un momento determinado es un dato más que nos aconseja «apurar» al máximo las posibilidades del tratamiento farmacológico por vía oral. De hecho, algunos autores han propuesto incluso la administración por vía general de fármacos antineoplásicos, como el metotrexato<sup>28</sup>.

Si nos vemos obligados a pasar a otro escalón terapéutico, las sugerencias de cautela son válidas tanto para los tratamientos transtimpánicos como para la cirugía. En cuanto a la administración de fármacos transtimpánicos, en los últimos años la utilización de la gentamicina ha permitido resolver la mayoría de los casos de pacientes con EM refractarios al tratamiento farmacológico por vía oral; baste con citar dos metaanálisis de entre las múltiples publicaciones que avalan esta eficacia<sup>29,30</sup>. Aplicada inicialmente con la intención de destruir el laberinto posterior, las pautas de administración se han ido modificando a fin de reducir sus efectos secundarios (incremento de la hipoacusia e ines-

tabilidad residual, fundamentalmente). De hecho, la tendencia generalizada en la actualidad es la aplicación de muy pocas dosis (incluso solo una) buscando un efecto terapéutico con los mínimos efectos secundarios. Se consiguen así buenos resultados en cuanto a no deterioro de la audición, aunque la variabilidad interindividual implica que algunos pacientes (incluso con estas pautas de dosis bajas y espaciadas) pueden presentar incrementos significativos de su hipoacusia. Por todo ello, no es descabellado su uso en uno de los dos oídos de pacientes con enfermedad bilateral, pero siempre asumiendo (ambos, el paciente y el médico) el riesgo del posible daño coclear.

En la actualidad, son cada vez más las publicaciones que comunican buenos resultados de la administración de corticoides transtimpánicos en pacientes con EM refractaria a los fármacos orales<sup>31-33</sup>. Frente a la gentamicina, tendría la ventaja de no utilizar un fármaco tóxico para el oído interno, con lo cual no cabría esperar la aparición de los efectos secundarios propios de la toxicidad de los aminoglucósidos. Pero tendría el inconveniente de que, mientras el efecto de la gentamicina pretende ser definitivo, el de los corticoides debería ser transitorio y precisaría de administraciones periódicas del fármaco. En la EMB, desde nuestro punto de vista, la administración transtimpánica de corticoides debe preceder siempre a la utilización de la gentamicina y reservar ésta para los casos en los cuales no haya respuesta al corticoide. Hay un doble motivo para ello. Por un lado, los citados factores inmunológicos implicados en su etiopatogenia y la consecuente buena respuesta a los corticoides. Por otro lado, en la misma línea de la cautela que debe guiar todo el tratamiento en estos pacientes, el deseo de evitar (o al menos retrasar) la administración de fármacos con toxicidad laberíntica, como la gentamicina.

Cuando, ante la persistencia de una clínica invalidante, es preciso recurrir a la cirugía, debemos priorizar las técnicas que preservan mejor la función auditiva, incluso a costa de una menor efectividad. La descompresión del saco endolinfático, técnica actualmente bastante en desuso dado lo cuestionado de su utilidad, mantiene dos indicaciones generalmente aceptadas: la EM refractaria al tratamiento

farmacológico en pacientes con oído único y el tratamiento quirúrgico de la EMB con audición útil en el oído en que es necesario actuar.

Las técnicas ablativas de la función vestibular (neurectomía si la audición de ese oído es útil, laberintectomía cuando está muy deteriorada) deben reservarse para casos incapacitantes en los que las terapias menos agresivas han fracasado y la función del otro oído es todavía aceptable.

No podemos olvidar el tratamiento de las secuelas (auditivas o vestibulares), más frecuentes en la enfermedad bilateral que en la unilateral, por el deterioro progresivo de la función en ambos oídos. El abordaje de las secuelas auditivas comenzará con un tratamiento protésico. La adaptación de prótesis auditivas es difícil en las fases activas de la enfermedad, ya que las fluctuaciones en el umbral de audición dificultan conseguir grados satisfactorios de audición y de confort, pero en las fases finales, cuando la hipoacusia ya no fluctúa y la pérdida auditiva es con frecuencia moderada o intensa, la adaptación de audífonos está indicada; con ellos se obtienen buenos resultados de comprensión y comunicación. Cuando la hipoacusia es tan grave que no es susceptible de mejorar con prótesis auditivas convencionales, la colocación de un implante coclear ha obtenido buenos resultados en estos pacientes<sup>34</sup>.

En cuanto a las secuelas relacionadas con el equilibrio, la inestabilidad es la más habitual. Puede deberse a la evolución natural de la enfermedad, por el daño provocado en ambos vestíbulos, o puede ser consecuencia de la realización de un tratamiento agresivo en uno de los dos oídos (gentamicina transtimpánica o intervención quirúrgica) cuando los fenómenos de compensación no sean efectivos (en parte, por la lesión existente en el oído contralateral). En ambos casos, para mejorar la inestabilidad es útil la rehabilitación vestibular.

Los resultados de la rehabilitación son peores en los casos de enfermedad bilateral que en los casos unilaterales. En los pacientes con lesión bilateral, más que estimular los restos de función vestibular, suele ser más útil la potenciación de los sistemas sensoriales alternativos (el visual y el somatosensorial), a fin de que sustituyan en lo posible la función laberíntica deteriorada. En la figura 2 pueden verse los resultados posturográficos de un paciente con EMB avanzada, antes y después de la rehabilitación vestibular.

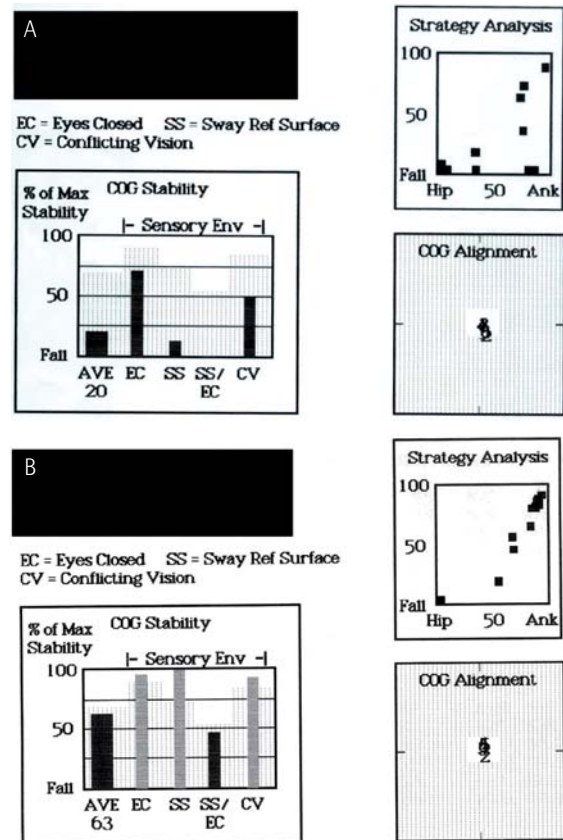


Figura 2

Registro posturográfico de un paciente con EMB avanzada, antes (A) y después (B) de realizar la rehabilitación vestibular.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Head and Neck Surgery* 1995;3:181-5.
2. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease: Prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-61.
3. Belal A Jr, Ylikoski J. Pathologic significance of Ménière's symptom complex. A histopatologic and electron microscopic study. *Am J Otolaryngol* 1980;1:275-84.
4. Kariya S, Cureoglu S, Fukushima H, Kusunoki T, Schachern PA, Nishizaki K, et al. Histopathologic changes of contralateral human temporal bone in unilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2007;28:1063-8.
5. Brookes GB, Morrison AW, Richard R. Unilateral Ménière's disease: Is the contralateral ear normal? *Am J Otolaryngol* 1985;6:495-9.
6. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezos Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Ménière en Cantabria. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:601-5.
7. Rosemberg S, Silverstein H, Flanzer J, Wanamaker H. Bilateral Ménière's disease in surgical versus non surgical patients. *Am J Otol* 1991;12:336-40.
8. Paparella MM, Griebie MS. Bilaterality of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1984;97:233-7.
9. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of the Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1984;406:72-7.
10. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
11. Tokumasu K, Fujino A, Yoshio S, Hoshino I. Prognosis of Ménière's disease by conservative treatment: retrospective study on the time course of the disease. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1995;519:216-8.
12. Pérez R, Chen J, Nedzelski JM. The status of the contralateral ear in established unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:1373-6.
13. Watanabe Y, Mizukoshi K, Shojaku H, Watanabe I, Hinoki M, Kitahara M. Epidemiological and clinical characteristics of Ménière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol (Suppl)* 1995;519:206-10.
14. Ruckenstein MJ. Immunologic aspects of Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 1999;20:161-5.
15. Riley RS, Friedline J, Rogers JS. Antiphospholipid antibodies: standarization and testing. *Clin Lab Med* 1997;17:395-430.
16. Vila P, Hernandez MC, López- Fernández MF, Batlle J. Prevalence, follow up and clinical significance of the anticardiolipin antibodies in normal subjects. *Thromb Haemost* 1994;72:209-13.
17. Ruckenstein MJ, Prasthoffer A, Bigelow DC, Von Feldt JM, Kolasinski SL. Immunologic and serologic testing in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:517-21.
18. Passali D, Damiani V, Mora R, Passali FM, Passali GC, Bellusi L. PO antigen detection in sudden hearing loss and Ménière's disease: a new diagnostic marker? *Acta Otolaryngol.* 2004;124:1145-8.
19. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, Koskinen N. On genetic and environmental factors in Ménière's disease. *Am J Otol* 1994;15:35-9.
20. López-Escámez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Pérez S, Pérez-Garrigues H, Arán I, et al. HLA-DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern european population. *Otol Neurotol* 2007;28:891-5.
21. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
22. De Kleine E, Mateijsen DJ, Wit HP, Albers FW. Evoked otoacoustic emissions in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:510-6.
23. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, Guinan JJ, Herrmann BS. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2004;25:333-8.
24. Lin MY, Timmer FC, Oriel BS, Zhou G, Guinan JJ, Kujawa SG, et al. Vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) can detect asymptomatic saccular hydrops. *Laryngoscope* 2006;116:987-92.
25. Soto A, Labella T, Santos S, Del Río M, Lirola A, Cabanas E, et al. The usefulness of computerized dynamic posturography for the study of equilibrium in patients with Ménière's disease: correlation with clinical and audiologic data. *Hear Res* 2004;196:26-32.
26. Pondungula SR, Sanneman JD, Wangemann P, Milhaud PG, Marcus DC. Glucocorticoid stimulate cation absorption by semicircular canal duct epithelium via epitelial sodium channel. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1127-35.
27. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekim O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of the dexamethasone in experimetically induced endolymphatic hydrops in guines pigs. *Am J Otol* 2008;29:88-93.
28. Kilpatrick JK, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Low-dose oral methotrexate management of patients with bilateral Ménière's disease. *Ear Nose Throat J* 2000;79:82-92.
29. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozler E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004;114:2085-91.

30. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol* 2004;25:544-52.
31. Barrs DM. Intratympanic Injections of dexamethasone for long-term control of vertigo. *Laryngoscope* 2004;114:1910-4.
32. Garduño-Anaya MA, Couthino de Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285-94.
33. Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2008;29:33-8.
34. Lustig LR, Yeagle J, Niparko JK, Minor LB. Cochlear implantation in patients with bilateral Ménière's syndrome. *Otol Neurotol* 2003;24:397-403.



## 6. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE DIFERIDA

Ricardo Sanz Fernández, Vanesa Pérez Guillén

La enfermedad de Ménière diferida (EMD), o *Delayed Endolymphatic Hydrops* en la literatura anglosajona, es una entidad clínica, con sintomatología similar a la enfermedad de Ménière (EM), pero con unas peculiaridades que actualmente permiten diferenciarla.

La descripción de los primeros casos que iniciaron la base para establecer el concepto de EMD se atribuye a Kamei en 1971<sup>1</sup>. Este autor analiza 44 casos de hipoacusia neurosensorial profunda unilateral, debida a etiología indeterminada y adquirida habitualmente en la infancia temprana, que denomina «*juvenil-onset unilateral profound deafness*», y encuentra que se producen episodios de vértigo similares a los de la EM entre los 16 y los 60 años en nueve casos (20%).

Posteriormente, en 1975, se presentaron simultáneamente dos publicaciones similares:

1. Wolfson y Leiberman describen cinco pacientes con hidrops endolinfático (HE) retardado unilateral, en los que, después de una primera fase en la que presentan una hipoacusia neurosensorial unilateral grave en la infancia (dos casos de paperas, un caso de sordera brusca y dos casos idiopáticos), tras un periodo de 9 a 24 años aparecen crisis de vértigo con características similares a la EM, que desaparecen tras laberintectomía intracanal. Los autores piensan que el HE es secundario a la obliteración del acueducto vestibular, producida por la laberintitis viral, y descartan la EM clásica porque es muy raro que debute con cofosis y también porque cuatro de los pacientes presentaron vértigo en la infancia, lo cual también es extremadamente raro en la EM idiopática<sup>2</sup>.

2. Nadol describe 12 pacientes que en una primera fase presentan una hipoacusia neurosensorial unilateral grave en la infancia (dos casos de paperas, dos casos de infección del tracto respiratorio superior, un caso de traumatismo craneal, un caso de fractura de la base de cráneo y seis casos congénitos de causa desconocida), y posteriormente, tras un periodo de 1 a 68 años, presentan crisis de vértigo similares a las de la EM, desapareciendo los síntomas en 10 de los pacientes tras laberintectomía intracanal. El examen histopatológico del estribo extraído de una de las cirugías evidenció una membrana laberíntica adherida a la superficie medial de la platina, sugiriendo HE<sup>3</sup>.

Sin embargo, es Schuknecht en 1978 el que acuña el término de «*Delayed Endolymphatic Hydrops*» y el primero que habla del tipo contralateral. Además, establece la hipótesis de que el vértigo en la EMD ocurre cuando existen dos condiciones: un insulto laberíntico de magnitud suficiente para causar una hipoacusia total, pero preservando la función laberíntica, y una atrofia retardada u obliteración fibrosa del sistema endolinfático de reabsorción, que daña el saco endolinfático o bloquea el acueducto vestibular, comprometiendo la reabsorción de la endolinfa y originando el eventual HE años después de la aparición del insulto<sup>4</sup>.

En el mismo año, Kamei (1978) presenta otro artículo en el que observa que, en 27 pacientes con hipoacusia profunda y posteriormente episodios de vértigo, el 89% de los casos son atribuidos a EMD ipsilateral y en tres casos (11%) a EMD contralateral. Por otra parte, Schuknecht observa 18 casos, siendo 12 de tipo ipsilateral (67%) y 6 de tipo contralateral (33%)<sup>5</sup>.

Tanto Kamie como Schuknecht consideran que la etiología del tipo contralateral se debe a que la misma causa que provocó la hipoacusia en la infancia produce de manera simultánea una afectación subclínica del oído contralateral, que ocasionalmente presenta un inicio retardado y progresivo de HE.

En estudios histopatológicos de tres huesos temporales de EMD contralateral, Schuknecht observó que en el oído hipoacúsico se producían cambios patológicos similares a los observados en laberintitis tras sarampión o tras paperas, y que en el oído contrario (normoacúsico) se producían cambios patológicos similares a los encontrados en la EM<sup>6</sup>.

La afectación contralateral y el retardo en la aparición de los síntomas vestibulares tras la lesión auditiva han hecho que algunos autores preconicen la teoría inmunológica según la cual, después del daño primario y una exposición crónica de los antígenos del oído interno al sistema inmune, se produciría una tolerancia inmunológica contra esos antígenos que se mantendría por un largo periodo de tiempo. Años después, la tolerancia desaparece y la respuesta inmunológica se reactiva contra los antígenos del oído interno, quizás después de otro segundo evento, permitiendo el inicio de los síntomas de HE en el oído contralateral. En esta línea, Harris (1994) estudia siete pacientes con EMD contralateral y realiza una determinación sérica de anticuerpos mediante la técnica de *western blot*. Cinco de los siete pacientes presentaron una reactividad en la banda de 68 kd, y un paciente presentó una reactividad en la banda

35-36 contra antígenos del oído interno similares a los obtenidos en pacientes con enfermedad autoinmune del oído interno<sup>7</sup>.

Además, debemos considerar que este fenómeno no es único en el organismo, pues está definido el concepto de la oftalmopatía simpática, en la que hay una afectación contralateral, al igual que al existir un daño en un oído puede aparecer una afectación auditiva contralateral<sup>8,9</sup>.

## DEFINICIÓN

La EMD consiste en crisis de vértigo de horas de duración, con acompañamiento vegetativo, acúfenos e hipoacusia profunda ipsi, contra o bilateral, que precede en años a la aparición de los vértigos.

## TIPOS DE ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE DIFERIDA Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (TABLA 1)

1. Enfermedad de Ménière diferida ipsilateral.
  - 1.1. Fase inicial:
    - 1.1.1. Hipoacusia unilateral neurosensorial profunda, de años de evolución.
  - 1.2. Fase tardía:
    - 1.2.1. Síntomas similares a los de la EM, que provienen del oído hipoacúsico.
      - 1.2.1.1. Vértigos rotatorios acompañados de cortejo vegetativo, con intervalos libres de síntomas.

Enfermedad de Ménière diferida: criterios diagnósticos

EMD ipsilateral	Fase inicial	Hipoacusia neurosensorial unilateral profunda de larga evolución
	Fase tardía	Síntomas similares a la EM Ausencia de afectación del SNC
EMD contralateral	Fase inicial	Hipoacusia neurosensorial profunda de larga evolución en un oído
	Fase tardía	En el oído de mejor audición: - Hipoacusia fluctuante - Acúfenos y sensación de plenitud ótica Vértigos similares a la EM (50%) Ausencia de afectación del SNC
EMD bilateral	Fase inicial	Hipoacusia neurosensorial bilateral de años de evolución
	Fase tardía	Síntomas similares a la EM en ambos oídos (el comienzo de los síntomas puede no coincidir en el tiempo)

- 1.2.1.2. Fluctuación de la audición que es raramente percibida debido a la hipoacusia profunda que ya existe, aunque cuando existe audición residual la fluctuación se puede demostrar con audiometría.
  - 1.2.1.3. Algunos pacientes pueden percibir acúfenos o sensación de presión en el oído hipoacúsico, que varían en intensidad durante el episodio de vértigo.
  - 1.2.2. Ausencia de afectación del sistema nervioso central (SNC).
2. Enfermedad de Ménière diferida contralateral. Los síntomas cocleares o vestibulares ocurren en el oído con mejor audición (generalmente normoacúsico).
- 2.1. Fase inicial:
    - 2.1.1. Hipoacusia unilateral neurosensorial profunda, de años de evolución, en un oído.
  - 2.2. Fase tardía:
    - 2.2.1. Hipoacusia fluctuante en el oído con mejor audición.
    - 2.2.2. Acúfenos y sensación de plenitud ótica en el oído con mejor audición, que pueden variar de intensidad durante las crisis y llegar a desaparecer después de las mismas.
    - 2.2.3. Síntomas vestibulares similares a los de la EM en el 50% de los casos (vértigos rotatorios acompañados de cortejo vegetativo, con intervalos libres de síntomas).
  - 2.3. No afectación del SNC.
3. Enfermedad de Ménière diferida bilateral. Este tipo de EMD fue establecida por Schuknecht, pero no está generalmente aceptado, ya que la hipoacusia no está limitada al tipo profunda y es difícil determinar la relación del daño auditivo con los síntomas vestibulares.
- 3.1. Fase inicial:
    - 3.1.1. Hipoacusia neurosensorial bilateral de años de evolución.
  - 3.2. Fase tardía:
    - 3.2.1. Síntomas similares a los de la EM en ambos oídos, cuyo comienzo puede no coincidir en el tiempo.
4. Características clínicas de la enfermedad de Ménière diferida.
- Hipoacusia previa al HE retardado. La causa más frecuente es la idiopática (hipoacusia profunda unilateral juvenil, de origen desconocido), seguida de secuelas de otitis medias, paperas, sarampión, trauma acústico, traumatismo craneal, sordera brusca, laberintitis bacterianas, estapedectomía, otosclerosis, sordera congénita bilateral, cirugía del implante coclear, infección congénita por citomegalovirus y migrañas.
  - Periodo de latencia. El periodo de latencia entre la hipoacusia previa y el inicio del EMD varía desde 1 a 74 años. La relación entre la causa de la hipoacusia y la latencia no está aclarada, aunque se ha visto que se manifiesta dentro de los 10 primeros años tras la hipoacusia en casos de sordera brusca y trauma acústico, y dentro de los 20 primeros años en casos de paperas. En los casos de traumatismo craneoencefálico (especialmente cuando el trauma no provoca una fractura del hueso temporal), puede producirse incluso con un mes de latencia.
  - Incidencia de EMD. La incidencia del EMD en pacientes con hipoacusia profunda juvenil unilateral, pero sin vértigos, es del 17% en los primeros 15 años desde que consultan con el médico. Pero, durante su vida, un 30% de estos pacientes pueden desarrollar EMD. El tipo más frecuente es el ipsilateral (89% en origen desconocido y 87% en los casos con otra etiología de otra sordera).
  - Edad de inicio. Pocos casos ocurren antes de los 10 años. Los casos que ocurren entre los 11 y los 20 años suelen ser debidos a hipoacusia de origen desconocido y fundamentalmente del tipo ipsilateral. Los que tienen una etiología distinta suelen aparecer tras los 20 años. La edad a la que aparece por primera vez suele ser mayor en los casos contralaterales que en los ipsilaterales.

## EXAMEN OTONEUROLÓGICO

La común fisiopatología entre la EM y la EMD hace pensar que no existen diferencias significativas, compartiendo la



variabilidad en los resultados de las pruebas audiológicas y vestibulares debido a la naturaleza cambiante del hidrops a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>10,11</sup>. A pesar de esta variabilidad, en la EMD estas pruebas adquieren gran relevancia, pues nos ayudarán a la localización del oído activo. Esto es muy importante para el diagnóstico (sobre todo en los niños, porque la anamnesis es difícil) y para decidir el tratamiento quirúrgico. Toda actuación que ponga en riesgo la audición en el único oído útil, como sucede en la EMD contralateral o en los casos bilaterales, debe ser valorada correctamente<sup>12</sup>.

Dentro de la batería de pruebas, aquellas que nos indican la presencia de hiperpresión en los líquidos laberínticos, como la electrococleografía, los potenciales vestibulares miogénicos (PVM) y la fluctuación espontánea de la audición o provocada mediante test osmóticos, tienen un papel decisivo en el diagnóstico del HE.

Los hallazgos en las pruebas vestibulares, tanto espontáneas como provocadas, no difieren de los encontrados en la EM; aunque nos sugieren afectación vestibular, no nos permiten determinar el oído afecto, pues ambos, en mayor o menor medida, pueden mostrar alteraciones vestibulares. Tampoco existe correlación entre el grado de hipoacusia y las alteraciones vestibulares, posiblemente debido a la mayor implicación del laberinto coclear en el hidrops, como observaron Okuno y Sando en temporales afectos de EM<sup>13</sup>.

### 1. Exploración audiológica.

- 1.1. Audiometría tonal. Para poder establecer el diagnóstico de EMD es imprescindible confirmar la presencia de una hipoacusia neurosensorial profunda en un oído o ambos mediante una audiometría tonal. Además, en los casos contralaterales o en los ipsilaterales, cuando no hay una pérdida de audición total, podemos evidenciar la fluctuación de la audición, con o sin la aplicación del test de glicerol, lo que nos permitirá confirmar el oído afecto de hidrops.
- 1.2. Electrococleografía. Permite el registro de los potenciales eléctricos que se generan en el órgano de Corti y en la primera porción del nervio auditivo en respuesta a un estímulo acústico, siendo de gran

utilidad para el diagnóstico del HE. El aumento de la amplitud del potencial de sumación (SP), comparado con la del potencial de acción (AP), provoca un incremento del ratio SP/AP y sugiere la presencia de hidrops; se encuentra en el 60% de los pacientes con EMD contralateral<sup>14</sup>.

En pacientes con EMD, la electrococleografía puede ayudar al diagnóstico entre el tipo ipsilateral y controlateral. En el ipsilateral no pueden realizarse pruebas audiológicas debido a que la hipoacusia es muy importante, no pudiendo aparecer los potenciales eléctricos; mientras que en el contralateral el oído no afecto puede presentar fluctuación.

2. **Potenciales vestibulares miogénicos evocados.** Evalúan la función vestibular a través de un reflejo disináptico, que se origina en el sáculo y se transmite por el fascículo vestibulo-espinal medial ipsilateral a las neuronas motoras del músculo esternocleidomastoideo.

El sáculo es el órgano terminal vestibular más sensible al sonido, posiblemente porque se encuentra próximo a la platina del estribo, en una posición ideal para recibir todo el impacto de un clic fuerte sobre la membrana timpánica. El movimiento de la platina del estribo, que genera un estímulo sonoro intenso, provoca un desplazamiento de las células ciliadas de la mácula sacular; se genera un impulso nervioso que se transmite a través de fibras vestibulares aferentes al núcleo vestibular y de ahí las proyecciones hacen sinapsis con el núcleo del músculo esternocleidomastoideo. Estudios histológicos realizados en EMD demostraron que el sáculo se encuentra muy dilatado con la mácula sacular degenerada, atrófica o aparentemente normal<sup>15</sup>.

Estos hallazgos se correlacionan con los hallazgos de Young, quien encuentra PVM normales en un 45%, anormales en un 25% y ausentes en un 30%. La presencia de PVM normales indica que el reflejo sáculo-cólico tiene una velocidad de conducción normal; los PVM ausentes aparecen cuando hay degeneración del epitelio sensorial de la mácula sacular; y el retraso en los PVM indicaría la dilatación del sáculo con una mácula normal, variando en intensidad dependiendo de la presión de la endolinfa, que provoca un retraso en la retransmisión del sonido<sup>16</sup>.

En los casos dudosos, los PVM combinados con los test osmóticos (glicerol o furosemida) pueden determinar la existencia de HE al mejorar los PVM al administrar agentes osmóticos que disminuyen la presión endolinfática y, por tanto, mejoran la transmisión del sonido.

Las alteraciones residuales de los PVM encontradas tras la afectación auditiva primaria, aunque no exista afectación vestibular, podrían predecir la aparición de la EMD en el futuro.

### 3. Pruebas vestibulares.

- 3.1. Nistagmo espontáneo. Como en la EM, durante la crisis de vértigo puede aparecer un nistagmo horizonte-rotatorio hacia el oído afecto, que se transforma en paralítico (hacia el oído sano) en la fase final de la crisis.
- 3.2. Test calórico. Una disminución del nistagmo calórico en un oído no indica necesariamente que éste sea el responsable de la enfermedad. Schuknecht, en un estudio de 31 pacientes con EMD ipsilateral, encontró paresia de canal en el oído con hidrops en un 80%, mientras que en el oído contrario sólo la encontró en un 9%. Y en 31 pacientes con EMD contralateral, el 58% presentaba paresia de canal en el oído con hidrops, y el 71% en el oído hipoacúsico<sup>17</sup>.
- 3.3. Prueba pendular. La prueba rotatoria con estímulo impulsivo nos puede determinar el oído que presenta un déficit y, a través de la prueba pendular, valorar el grado de compensación<sup>18</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EMD se basa en la presencia de hipoacusia neurosensorial profunda (definida como pérdida media de tonos puros a 500, 1.000, 2.000 y 3.000 Hz, mayor de 90 dB), seguido, tras varios años, de crisis de vértigo re-

currente con las características de la EM (crisis de vértigo de horas de duración, con sensación de presión en el oído sordo y, en los casos contralaterales, con fluctuación de la audición y acúfenos). Debe existir un claro periodo de latencia entre la pérdida de audición inicial y el comienzo de los ataques de vértigo, y también es obligatorio descartar lesiones retrococleares o enfermedades sistémicas<sup>19</sup>.

## TRATAMIENTO

Al igual que en la EM, el tratamiento médico conservador es el de elección, realizando sólo tratamiento quirúrgico en aquellos casos en los que la repetición e intensidad de las crisis hacen que el paciente no pueda realizar una vida normal. Además, en la EMD contralateral o bilateral se agrava la decisión quirúrgica por la afectación bilateral de la audición.

Aunque en la EMD la respuesta a los diuréticos y fármacos vasoactivos es peor que en los pacientes con EM clásica (se ha achacado a los importantes cambios en el sistema de reabsorción que se producen en el daño inicial de la EMD), el tratamiento médico sigue siendo el de elección, sobre todo en los casos contralaterales y bilaterales.

Cuando con el tratamiento médico es imposible controlar los síntomas, el tratamiento quirúrgico debe ser considerado con los mismos criterios que la enfermedad de Ménière: laberintectomía o neurectomía vestibular en la EMD ipsilateral y neurectomía vestibular en la contralateral<sup>20</sup>.

Actualmente, la laberintectomía química o la inyección de corticoides intratimpánicos se han presentado como una alternativa válida a la descompresión del saco endolinfático en los casos de EMD contralateral o bilateral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kamei T, Noro H, Yabe T, et al. Statistical observation of unilateral total deafness and characteristic unilateral total deafness among young children with tendency towards occurrence of dizziness. *Otolaryngol (Tokyo)* 1971;43:349-58.
2. Wolfson RJ, Lieberman A. Unilateral deafness with subsequent vertigo. *Laryngoscope* 1975;85:1762-6.
3. Nadol JB Jr, Weiss AD, Parker SW. Vertigo of Delayed onset after sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84:841-6.
4. Schuknecht HF. Delayed endolymphatic hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978;87:743-8.
5. Kamei T. Delayed Vertigo. In: Hood JD (ed.). *Vestibular Mechanisms in Health and disease*. London: Academic Press; 1978. p. 369-74.
6. Schuknecht HF, Gulya AJ. Endolymphatic hydrops. An overview and classification. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:1-20.
7. Harris JP, Aframian D. Role of autoimmunity in contralateral delayed endolymphatic hydrops. *Am J Otolaryngol* 1994;15:710-16.
8. Lubin J, Albert D, Weinstein M. Sixty-five years of sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1980; 87:109-21.
9. Harris JP, et al. Contralateral hearing loss following inner ear injury: sympathetic cochleolabyrinthitis? *Am J Otolaryngol* 1994;15:710-16.
10. Proctor LR. Results of serial Vestibular Testing in unilateral Ménière disease. *Am J Otol* 2000;21:552-8.
11. Pollak L. Audiovestibular findings in patients with Delayed an Idiopathic Endolymphatic Hydrops; a comparative study. *Am J Otolaryngol* 2004;25:151-6.
12. Ohki M, Matsuzaki M, Sugawara K, Murofushi T. Ménière's disease and delayed endolymphatic hlydrops children. *Acta Otolaryngol Suppl* 2001;545:6-9.
13. Okuno T, Sando I. Localization, frequency and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrana in Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:438-45.
14. Aso S, Watanabe Y. Electrocochleography in the diagnosis of delayed endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;511:87-90.
15. Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:843-53.
16. Yi-Ho Y, Tsung-Wei H; Po-Wen C. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Delayed Endolymphatic Hydrops. *Laryngoscope* 2002;112:1623-6.
17. Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:843-53.
18. Pérez N, Martín E, Romero MD, García-Tapia R. Influence of canal paresis and compensation on gain and time constant of nystagmus slow-phase velocity to yaw-axis rotation. *Acta Otolaryngol* 2001;121:715-23.
19. Harcourt JP, Brookes GB. Delayed endolymphatic hydrops: Clinical manifestations and treatment outcome. *Clin Otolaryngol* 1995;20:318-22.
20. Harcourt JP, Brookes GB. Delayed endolymphatic hydrops: clinical manifestations and treatment outcome *Clin. Otolaryngol* 1995;20:318-22.

## 7. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y MIGRAÑA

Lorena Pérez López, Erik Freire Álvarez

### INTRODUCCIÓN

La migraña y el vértigo son dos de los motivos de consulta más frecuentes en Medicina general. Por parte del paciente que los sufre, ambos procesos producen una fuerte percepción de disminución en su calidad de vida y tienen un gran impacto económico en gasto farmacéutico, consultas médicas y absentismo laboral. Así, por ejemplo, la migraña está ubicada en el puesto 19 por la Organización Mundial de la Salud, entre las enfermedades más discapacitantes del mundo.

Desde hace muchos años se conoce la relación entre el vértigo y la migraña. Los pacientes con migraña frecuentemente presentan síntomas vestibulares, y los pacientes con enfermedades vestibulares, como la enfermedad de Ménière (EM), presentan cefalea de características migrañosas de forma curiosamente habitual. Dada la alta prevalencia de ambos procesos, es probable que esta relación sea casual.

Sin embargo, existe evidencia creciente de que podría existir un mecanismo patogénico común para ambos procesos. De este modo, en los últimos años se ha prestado una atención especial a un nuevo concepto emergente: el «vértigo migrañoso». Aunque es una entidad con límites nosológicos mal definidos y que todavía no se ha reconocido unánimemente, el vértigo migrañoso es un concepto clínicamente útil, con implicaciones prácticas de cara al manejo de los pacientes.

En el presente capítulo se revisan la clasificación y la fisiopatología de la migraña, prestando especial atención a aspectos bioquímicos, fisiológicos, genéticos y farmacológicos

que permiten relacionar este proceso con los síndromes vertiginosos. Por último, se revisa el tratamiento de la migraña y se apuntan unas directrices clínicas para el manejo del paciente con vértigo migrañoso, que a su vez pueden ayudarnos en el manejo de los pacientes con EM y migraña.

### MIGRAÑA: CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La migraña es una cefalea primaria frecuentemente incapacitante. Debe diferenciarse de las cefaleas secundarias a otros procesos (traumatismos craneales, alteraciones vasculares, infecciones del sistema nervioso, etc.) y de otras cefaleas primarias, como la cefalea tensional o la cefalea en racimos.

Diversos estudios epidemiológicos han documentado su alta prevalencia. Así, de acuerdo con uno de ellos sobre la distribución en la población general de los diferentes tipos de cefalea realizado por Rasmussen et al.<sup>1</sup>, la prevalencia a lo largo de la vida es de un 78% para la cefalea de tipo tensional y de un 16% para la migraña. En todos los estudios hay constancia de una mayor prevalencia en el sexo femenino; es de un 18% en mujeres y de un 6% en varones para edades comprendidas entre los 12 y los 80 años<sup>1,2</sup>. No obstante, debe matizarse que, antes de la pubertad, la prevalencia es mayor en varones y que ésta llega a ser máxima en la tercera-cuarta década de vida en el caso de las mujeres, con cifras de hasta el 30%<sup>3</sup>, lo que refleja una marcada influencia hormonal.

La migraña puede subdividirse en dos grupos principales: la **migraña sin aura** (síndrome clínico caracterizado por cefalea de características específicas y síntomas asociados) y

la **migraña con aura** (caracterizada por cuadros focales neurológicos que habitualmente preceden o que en ocasiones acompañan a la cefalea), que a su vez engloba otros subtipos (tabla 1). Debe destacarse el hecho de que en los síndromes periódicos de la infancia incluidos dentro de la clasificación de migraña se contempla el vértigo posicional paroxístico de la infancia<sup>4</sup>.

Entendemos por **migraña sin aura** aquella que cumple las siguientes características (tabla 2): episodios repetidos en el tiempo de cefalea hemicraneal, pulsátil, de intensidad moderada a grave y que empeora con las actividades rutinarias. Los episodios se acompañan habitualmente de náuseas o vómitos, sonofobia y fotofobia. La migraña sin aura, además de ser la más frecuente, suele ser más intensa y, por lo tanto, más incapacitante que la migraña con aura.

La **migraña con aura**, también conocida previamente como migraña clásica, complicada o acompañada, también está definida por unos criterios diagnósticos (tabla 2) que van encaminados fundamentalmente a definir el concepto de aura, ya que la condición para que sea catalogada como tal se basa en el hecho de que la migraña aparezca

en un margen de una hora tras el complejo de síntomas neurológicos previos. Si después de dicho tiempo no se sucede la clínica de migraña, se hablaría de un aura típica sin cefalea, y si lo que aparece es una cefalea que no cumple los criterios de migraña sin aura expuestos anteriormente, se trataría de un aura típica con cefalea no migrañosa.

De entre los subtipos de migraña, cabe destacar la importancia de la migraña tipo basilar, la migraña hemipléjica y el vértigo paroxístico benigno de la infancia en lo referente al tema central de este capítulo, ya que todos ellos presentan cierto grado de clínica vertiginosa. Este es el motivo por el que pasaremos a analizar cada uno de ellos por separado.

### Migraña tipo basilar

Es la migraña con síntomas de aura que claramente se originan en el tronco encefálico o tiene afectación simultánea de ambos hemisferios, pero sin déficit motor.

Entre los síntomas troncoencefálicos se incluyen disartria, vértigo, nistagmus, tinnitus, hipoacusia, diplopía, ataxia, síntomas visuales en ambos campos, parestesias bilate-

Clasificación de subtipos de migraña según la Clasificación Internacional de las Cefaleas de 2004 (*International Headache Society*)

Migraña sin aura	
Migraña con aura	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aura típica con cefalea tipo migraña</li> <li>Aura típica con cefalea no migrañosa</li> <li>Aura típica sin cefalea</li> <li>Migraña hemipléjica familiar</li> <li>Migraña hemipléjica esporádica</li> <li>Migraña tipo basilar</li> </ul>
Síndromes periódicos de la infancia habitualmente precursores de migraña	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vómitos cíclicos</li> <li>Migraña abdominal</li> <li>Vértigo paroxístico de la infancia</li> <li>Migraña retiniana</li> </ul>
Complicaciones de la migraña	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraña crónica</li> <li>Estatus migrañoso</li> <li>Aura persistente sin infarto</li> <li>Infarto migrañoso</li> <li>Crisis comiciales desencadenadas por migraña</li> </ul>
Migraña probable	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migraña sin aura probable</li> <li>Migraña con aura probable</li> <li>Migraña crónica probable</li> </ul>

Tabla 1

Criterios diagnósticos de la migraña con aura y sin aura según la Clasificación Internacional de las Cefaleas de 2004 (International Headache Society)

Migraña sin aura	Más de cinco episodios de 4 a 72 horas de duración (desde una hora en niños)
	Cefalea con al menos dos de las siguientes características:
	Hemicraneal
	Pulsátil
	Intensidad moderada a grave
	Empeora con actividades rutinarias
	Cefalea con al menos uno de los siguientes síntomas:
	Náuseas o vómitos
	Fotofobia y sonofobia
	No atribuible a otra causa
Migraña con aura	Al menos dos episodios
	Uno o más de los siguientes síntomas, que han de ser totalmente reversibles:
	Disfunción cortical focal:
	Visual
	Sensitivos: positivos (parestias) o negativos (hipoestesia)
	Lenguaje motor
	Disfunción del tronco:
	Vértigo
	Diplopía
	Disartria
Ataxia	
Duración de los síntomas entre 5 y 60 minutos, desarrollándose gradualmente durante 5 o más minutos. Los síntomas aparecen en sucesión en este periodo de tiempo	

rales y alteración del nivel de conciencia. Todos ellos son totalmente reversibles y, al igual que en el resto de migrañas, para poder encuadrarse en este tipo ha de repetirse el episodio en dos ocasiones y tener una duración de entre 5 y 60 minutos, o al menos que uno de los síntomas del aura progrese durante 5 o más minutos. De todos los síntomas descritos, el vértigo es el que se presenta con mayor frecuencia.

### Migraña hemipléjica

La migraña hemipléjica incluye otras dos entidades independientes en función del carácter hereditario del cuadro, puesto que existe una forma esporádica y otra familiar (migraña hemipléjica familiar [MHF]), de la que hay descritos otros subtipos. La MHF tipo 1 supuso el primer subtipo de migraña que se relacionó con un defecto genético<sup>5</sup>. Posteriormente, pudo identificarse el gen implicado como la subunidad alfa-1 de los canales de calcio intracerebrales CACNL1A4

(19p13)<sup>6</sup>, con lo que esta entidad ha pasado a formar parte del grupo de enfermedades de canales iónicos<sup>7</sup>.

### Vértigo paroxístico de la infancia

El vértigo paroxístico de la infancia (VPI) está caracterizado por episodios cortos y recurrentes de vértigo que ocurren sin signos premonitorios y que se resuelven espontáneamente. El diagnóstico de VPI requiere de al menos cinco episodios de vértigo grave (frecuentemente con nistagmus o vómitos) y de carácter paroxístico o intermitente, que se resuelve espontáneamente en minutos u horas. En algunas ocasiones puede aparecer también cefalea hemicraneal y pulsátil.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA MIGRAÑA

En los últimos años se han conseguido importantes avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológi-

cos, bioquímicos y genéticos de la migraña. Ha sido de importancia central la descripción de los mecanismos del reflejo trigémino-vascular y su relación con la depresión cortical propagada. Según se esquematiza en la figura 1, la cascada de acontecimientos fisiopatológicos que conduce a una crisis de migraña se inicia habitualmente por una activación anormal de algunos núcleos del hipotálamo y del tronco cerebral. Esta activación se ha relacionado con la aparición en el paciente de síntomas premonitorios, como cambios en el estado de ánimo o en el nivel de alerta (somnolencia o aumento del nivel de concentración), bostezos, irritabilidad y otros. Posteriormente, se activan terminaciones del trigémino que inervan la vascularización meníngea, produciéndose la depresión cortical propagada (que puede manifestarse sintomáticamente como aura migrañosa) y una inflamación neurógena aséptica perivas-

cular (reflejo trigémino-vascular) que conduce a un aumento de la sensibilidad al dolor y, consecuentemente, a la cefalea.

### El reflejo trigémino-vascular y la depresión cortical propagada

La teoría vascular se ha mantenido durante años como una razonable explicación para la migraña y el aura acompañante. En ella, la migraña es producida por la vasodilatación de los vasos intracraneales, mientras que la vasoconstricción de los mismos sería la responsable del aura. Esto se observó en estudios de flujo cerebral en pacientes con migraña con aura, donde se iniciaba una discreta hipoperfusión cortical a nivel de la corteza visual que se extendía hacia el resto de la corteza a una velocidad aproxima-

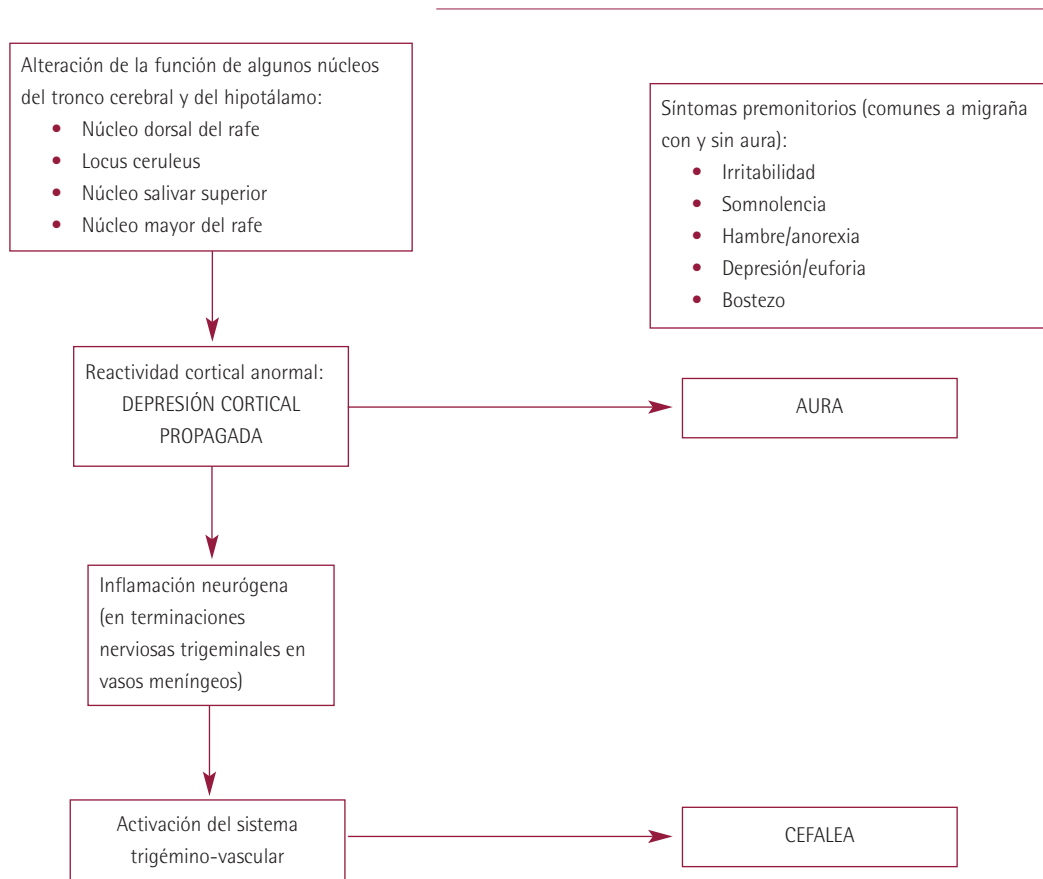


Figura 1 Esquema general de la fisiopatología de la migraña.

da de 2-3 mm/minuto<sup>8</sup>. No obstante, dicha hipoperfusión no parece ser lo suficientemente importante como para justificar los síntomas neurológicos focales y, por otra parte, la vasodilatación posterior no justifica el dolor por sí misma. Es por ello que hoy se cree que el aura migrañosa se debe más a una disfunción neuronal que a una isquemia, ya que la isquemia no siempre aparece durante dicho periodo.

En 1941, K.S. Lashley y posteriormente Leao<sup>9</sup> describieron la **depresión cortical propagada** como una activación de una onda de depresión de la actividad cortical que se propagaba a una velocidad de 2-4 mm/minuto, se acompañaba de liberación de potasio y era precedida por otra onda con aumento de la actividad metabólica; todo ello tras una excitación inicial. Hoy en día todavía sigue vigente este mecanismo como explicación fisiológica del desarrollo del aura migrañosa, y es esta misma onda la que en última instancia activa el sistema trigémino-vascular, aunque hay que tener en cuenta que el dolor puede comenzar mientras el flujo sanguíneo sigue disminuido<sup>10</sup>. Los estudios con RM-PET han permitido demostrar la existencia del fenómeno de la depresión cortical propagada en pacientes afectados de migraña con y sin aura a nivel cortical y troncoencefálico. Es decir, la idea de que el origen de la migraña se desarrolle a nivel del tronco para progresar en sentido anterógrado es algo que hoy se plantea como opción más que probable, y serían estos núcleos generadores los puntos gatillo que dispararían el proceso en personas genéticamente predisuestas.

### Papel del tronco del encéfalo

Como se ha comentado anteriormente, la activación de núcleos del tronco cerebral precede habitualmente a la crisis de jaqueca y se ha asociado con la aparición de síntomas premonitorios. Se ha relacionado la activación de estos núcleos con la aparición de vómitos como síntoma acompañante o único (vómitos cíclicos de la infancia), y se ha postulado que es la activación de núcleos vestibulares del tronco la que estaría implicada en la génesis del vértigo benigno de la infancia como entidad precursora de migraña en la edad adulta.

### Inflamación neurógena

Desde un punto de vista conceptual, es necesario tener en cuenta que el sistema nervioso central como tal no presenta terminaciones dolorosas. Así, las estructuras craneales que pueden generar dolor incluyen: el cuero cabelludo, la arteria meníngea media, el polígono de Willis, los senos de la duramadre, los segmentos proximales de las grandes arterias y la hoz del cerebro. Las ramas no miélicas iniciadas en la división oftálmica del V par inervan las cubiertas meníngeas y rodean los vasos que se sitúan por encima del tentorio (fosa anterior y media), lo que constituye el sistema trigémino-vascular<sup>11</sup>.

La estimulación del nervio trigémino a través de una inflamación aséptica de las meninges lleva a la liberación de péptidos vasoactivos, como la sustancia P, la CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y la neurocinina A. Éstos producen una extravasación en los vasos meníngeos mediada por la activación de los mastocitos. Todo ello estimula el núcleo caudal del trigémino en el tronco del encéfalo al sensibilizarse las terminaciones nerviosas, lo que determina que estímulos previamente no dolorosos se transformen en dolorosos.

### Neurotransmisores implicados

Hay una gran cantidad de neurotransmisores implicados en la génesis de la migraña, como la serotonina, la sustancia P, la neurocinina, la noradrenalina, el óxido nítrico y otros. De todos ellos, son la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la dopamina los que tienen una relevancia mayor.

Durante las crisis de migraña, los niveles de magnesio descienden en plasma y LCR. La hipomagnesemia se relaciona con un aumento de la serotonina y la vasoconstricción<sup>12</sup>. La dopamina ha sido relacionada con la fisiopatología de la migraña desde hace más de 30 años; los pacientes migrañosos parecen tener un menor umbral de excitabilidad de los receptores dopaminérgicos, ya que con dosis muy bajas se desencadenan síntomas como bostezos, hipotensión o náuseas y vómitos. Por otra parte, los fármacos antago-



nistas de los receptores D2 de la dopamina tienen un claro efecto beneficioso en esta patología<sup>13</sup>.

Por último, dentro de los neurotransmisores relacionados con la migraña, hay que destacar el papel que desempeña la serotonina. Los triptanes como tratamiento antimigrañoso estimulan de forma selectiva un grupo de receptores de serotonina. Es precisamente el efecto vasoconstrictor de los receptores de serotonina a nivel cerebral el responsable del desarrollo del sumatriptán como fármaco eficaz para el tratamiento de la jaqueca en la década de 1990<sup>14</sup>.

### Aspectos genéticos

Como se ha comentado previamente, los estudios genéticos en pacientes con migraña se iniciaron con la MHF. En esta entidad se han descrito mutaciones en genes codificantes de canales de superficie neuronal: el gen CACNA1A, que codifica una subunidad de los canales de calcio dependiente del voltaje; el gen SCN1A, que codifica los canales de sodio; y el gen ATP1A2, que codifica una subunidad de la bomba sodio/potasio. Es interesante observar que en la ataxia episódica tipo 2, también causada por mutaciones en el gen del canal de calcio dependiente del voltaje, un porcentaje de pacientes presentan, además de los característicos episodios paroxísticos con manifestaciones cerebelosas, crisis de vértigo o migraña.

Dado que todos estos genes están implicados en la regulación de la homeostasis iónica en la membrana neuronal, se cree que ésta se altera en pacientes con migraña a nivel de estructuras clave del sistema nervioso central. De forma paralela, las alteraciones en la homeostasis iónica en estructuras del oído interno pueden producir síndromes vertiginosos, encontrándose así una base fisiopatológica común para ambos procesos.

### Factores ambientales

Parece ser que se hereda una predisposición o, al menos, una sensibilidad incrementada para determinados factores que favorecen la aparición de las migrañas. Entre ellos encontramos los hormonales (estrógenos y progestágenos,

anticonceptivos orales), dieta (alcohol [sobre todo vino tinto], chocolate, queso, ayuno), psicológicos (estrés), sueño (por exceso o por defecto), fármacos (anticonceptivos orales, nitratos), etc. Otra relación frecuente como *trigger* de la migraña es el alcohol, particularmente el vino tinto.

### Vértigo/enfermedad de Ménière y migraña

Es bien conocido que las manifestaciones clínicas de vértigo y migraña coinciden en un número considerable de pacientes. Tanto las cefaleas como los «mareos» en términos generales, así como la asociación de ambos, son afecciones muy frecuentes en la población general y suponen una de las primeras causas de consulta en los servicios de Neurología y ORL<sup>15</sup>. Esto ha hecho que, a pesar de que la relación existente entre ambas (especialmente la EM dentro de los vértigos) se conociera desde el siglo XIX, se atribuyera durante mucho tiempo a la casuística derivada de su elevada prevalencia.

En los últimos tiempos, el tema ha suscitado un mayor interés entre neurólogos y otorrinolaringólogos. Recientemente se ha confirmado que aproximadamente el 10% de los pacientes migrañosos sufren vértigo durante las crisis de migraña<sup>16</sup> pero todavía hoy la relación fisiopatológica entre ambas entidades es desconocida.

Además, gracias a diferentes estudios publicados recientemente sabemos que existe una clara relación epidemiológica entre la migraña y otras entidades otoneurológicas bien conocidas como el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), la cinetosis, y la Enfermedad de Ménière (EM). Estos pacientes presentan una incidencia de síntomas típicos migrañosos superior a la población general<sup>17,18,19,20</sup>.

En el caso concreto de la EM, casi todos los autores parecen coincidir en una incidencia y prevalencia de migraña y síntomas migrañosos significativamente aumentada en estos pacientes<sup>19,20,21</sup>. En 2001, Radke lleva a cabo un estudio rigurosamente diseñado en el que obtiene una prevalencia de migraña del 56% en pacientes con EM frente al 25% en pacientes no EM<sup>19</sup>. Estudios similares a éste realizados en nuestro país muestran resultados muy parecidos e igualmente sig-

nificativos, a pesar de utilizar un tamaño de muestra algo inferior<sup>20</sup>. También coinciden en destacar la presencia de fofobia, habitualmente durante las crisis vertiginosas en los pacientes estudiados con EM, y la aparición de crisis de vértigo precediendo a la migraña en muchos pacientes con EM y migraña, simulando un aura migrañosa<sup>19,20</sup>. Además, parece que los pacientes con EM y migraña sufren hipoacusia bilateral con mayor frecuencia.

Por otra parte, las manifestaciones vestibulares aparecen con mayor frecuencia en pacientes afectos de migraña; el 50% de ellos presentan ilusión de movimiento y un 81% fonofobia durante la crisis<sup>22</sup>. Aproximadamente de un 30-70% de los pacientes migrañosos padecen cinetosis y, tras la estimulación motriz, la sensación nauseosa y la duración se mantienen durante más tiempo que en la población general, entre la que suele existir una incidencia en torno al 10%<sup>22,23</sup>. También los síntomas otológicos, como tinnitus, hipoacusia o sensación de plenitud ótica, se asocian frecuentemente con las crisis de migraña<sup>22,24</sup>, al igual que lo hacen con la EM; de ahí la posible conexión comentada previamente.

La relación entre vértigo y migraña es tan evidente que ha sido necesario definir una nueva entidad, el «vértigo migrañoso» o «migraña vestibular» (VM), que hace alusión a la apa-

rición de episodios vertiginosos recurrentes en pacientes con clínica constatada de migraña o equivalentes migrañosos, y que no pueden encuadrarse en ninguna patología vertiginosa definida<sup>25,26</sup>. Los criterios diagnósticos del vértigo migrañoso se exponen en la tabla 3. Esta entidad todavía no ha sido recogida en la última revisión de la Clasificación Internacional de Cefaleas (IHS), pero sí el vértigo paroxístico benigno de la infancia, que a su vez es considerado por la IHS como un precursor migrañoso, ya que suele transformarse en esta otra entidad<sup>27</sup>. Se estima que la incidencia del VM definitivo se encuentra en torno al 9% en pacientes migrañosos y al 7% en pacientes vertiginosos<sup>26</sup>.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la relación entre el vértigo y la migraña todavía es desconocida. Se han desarrollado varias teorías que tratan de explicar un posible nexo fisiopatológico común, muchas de las cuales no son excluyentes entre sí.

El modelo actualmente más aceptado se basa en la fisiopatología propia de la migraña, que ya ha sido desarrollada ampliamente al principio de este capítulo. Se sugiere que los episodios vertiginosos y los síntomas otoneurológicos de corta duración y asociados a migraña pueden estar relacionados con el mecanismo generador del aura migrañosa mediante el fenómeno de la depresión cortical pro-

Criterios diagnósticos de vértigo migrañoso	
<b>Vértigo migrañoso definitivo</b>	Episodios recurrentes de síntomas vestibulares de al menos moderada intensidad Historia actual o previa de migraña de acuerdo con los criterios de la IHS Uno de los siguientes síntomas migrañosos durante al menos dos crisis de vértigo: Cefalea migrañosa Fotofobia Fonofobia Aura visual o de otro tipo Otras causas descartadas de forma apropiada
<b>Vértigo migrañoso probable</b>	Episodios recurrentes de síntomas vestibulares de al menos moderada intensidad Uno de los siguientes: Historia previa o actual de migraña de acuerdo con los criterios de la IHS Síntomas migrañosos en dos o más crisis de vértigo Precipitantes de migraña antes del vértigo en más del 50% de las crisis: desencadenantes alimentarios, irregularidades en el sueño, cambios hormonales Respuesta a la medicación para la migraña en más del 50% de las ocasiones Otras causas descartadas de forma apropiada

Tabla 3

pagada. En cambio, aquellos síntomas otoneurológicos de larga duración e independientes de cefalea se asociarían con la liberación de péptidos vasoactivos y neuromoduladores, tales como serotonina, CGRP, sustancia P y neurocinina A en relación con la teoría del sistema trigémino-vascular. Además, las conexiones recíprocas existentes entre el núcleo vestibular y el núcleo caudado trigeminal u otros núcleos troncoencefálicos, como el núcleo del rafe medio y el locus coeruleus vinculados con la migraña, permiten establecer una clara relación entre ambos<sup>28</sup>.

Además, es posible que se produzcan lesiones isquémicas a nivel del utrículo por un vasoespasmó prolongado o por algún otro tipo de mecanismo no filiado, que explicarían la elevada incidencia de VPPB en los pacientes migrañosos<sup>29</sup>.

La reciente integración de las migrañas en el grupo de enfermedades por alteración de canales iónicos, como es el caso de la migraña hemipléjica familiar y la ataxia episódica tipo 2, que también cursa con episodios de vértigo recurrente, nos puede orientar también hacia una canalopatía<sup>30,31</sup>. Un anormal funcionamiento de determinados canales iónicos con expresión predominante en el cerebro y el oído interno podría generar un aumento del potasio extracelular que desencadene la onda de depresión cortical propagada o un desequilibrio osmótico paroxístico que pueda desencadenar un hidrops endolinfático a nivel del oído interno; de esta manera se relacionaría con la base fisiopatológica de la EM, por lo que además podría establecerse una relación entre el vértigo migrañoso y esta enfermedad<sup>24,29</sup>.

En ocasiones es muy difícil realizar un diagnóstico correcto en los pacientes con migraña, EM y VM. Los criterios diagnósticos de la migraña y la EM están establecidos desde hace mucho tiempo, pero en ocasiones se solapan y no sorprende encontrar pacientes con EM diagnosticados de migraña con aura y viceversa. La decisión terapéutica en estos casos presenta controversias, ya que no existe universalidad en el tratamiento antivertiginoso-antimigrañoso combinado.

Aparte de la anamnesis, algunas pruebas complementarias pueden resultarnos útiles a la hora de realizar el diagnós-

tico diferencial entre migraña, EM y VM. La audiometría tonal no suele alterarse significativamente en los pacientes con migraña y VM, aunque en ocasiones podemos encontrar una hipoacusia neurosensorial en los tonos graves similar a la de la EM, que puede ser uni o bilateral, y que suele revertir tras la crisis y no suele ser progresiva a diferencia de la EM<sup>29,32,33,34,35</sup>. Los potenciales auditivos de tronco cerebral nos aportan información escasa, pero en algunos pacientes con migraña puede aparecer un aumento de las interlatencias (III-V) durante las crisis, que revierte al desaparecer la migraña.

La importancia y los hallazgos más frecuentes de la videonistagmografía (VNG) en los pacientes con EM ya han sido expuestos a lo largo de la Ponencia. En las pruebas vestibulares realizadas a pacientes con vértigo-migraña, sin criterios clínicos de EM, están descritas alteraciones oculomotoras (nistagmo espontáneo, nistagmo posicional o alteración en el seguimiento sacádico) en hasta un 65% de los pacientes durante las crisis<sup>35,36,37</sup>, y arreflexia o hiporreflexia vestibular unilateral de hasta un 40% y bilateral de hasta un 20% en las pruebas calóricas<sup>35,37</sup>.

### TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA Y EL VÉRTIGO MIGRAÑOSO

El tratamiento de la migraña se basa en tres pilares fundamentales: 1) medidas higiénico-dietéticas encaminadas a evitar los factores desencadenantes; 2) tratamiento de las crisis agudas mediante analgésicos y otros fármacos; 3) tratamiento preventivo de las crisis. Seguidamente se detallan estos apartados.

#### Medidas higiénico-dietéticas y control de los factores desencadenantes

Existen una gran cantidad de tratamientos no farmacológicos que pueden ser de utilidad, especialmente los encaminados a la prevención más que al tratamiento de la fase aguda. Se recomienda evitar los factores desencadenantes, como condiciones estresantes, alimentos concretos o situaciones de ansiedad, así como cualquier otra circunstancia que pueda guardar relación. Es muy reco-

mendable respetar las horas de sueño y realizar ejercicio aeróbico controlado.

### Tratamiento de las crisis de migraña

El tratamiento de una crisis de migraña debe iniciarse tan pronto como sea posible desde que comiencen los síntomas, y resulta más eficaz una dosis única mayor que varias dosis de menor cantidad<sup>38</sup>.

Los fármacos que pueden utilizarse con fines abortivos varían desde antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (ibuprofeno, naproxeno, etc.) o paracetamol, hasta el grupo de los triptanes, mucho más selectivo; pero siempre debe evitarse la toma de medicación de forma muy repetitiva, pues la migraña de rebote por analgésicos es un problema frecuente y de difícil solución. Por ello, en los casos en los que se precise medicación de forma habitual es conveniente iniciar una pauta de tratamiento profiláctico.

Los fármacos incluidos en el grupo de los AINE y paracetamol pueden ser utilizados con éxito y es una de las formas más frecuentes de iniciar la terapia<sup>39</sup>. De entre todos los AINE, quizás el que más destaca es el naproxeno.

Los **triptanes** son agonistas selectivos del receptor 5-HT<sub>1</sub>, y como se vio en el apartado de la fisiopatología de la migraña, actúan sobre la génesis de la misma al bloquear el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, evitando así la actuación de los péptidos vasoactivos, promover la vasoconstricción y bloquear las vías nociceptivas en el tronco del encéfalo<sup>40</sup>; este es el motivo por el que son fármacos considerados como específicos para la migraña. Las vías de administración varían según el triptán elegido, pero suele poderse administrar vía intranasal, subcutánea y oral.

### Tratamiento preventivo

Debe plantearse cuando la discapacidad generada por las crisis sea de una relevancia tal que dificulte la actividad diaria del paciente por persistencia de la clínica durante

más de 12 horas, aparición en más de cuatro ocasiones por mes o en aquellos casos en los que se precise la toma de medicación abortiva más de dos veces a la semana. También debe utilizarse la medicación profiláctica en aquellos casos de migraña poco habituales (MHF, migraña basilar, infarto migrañoso y aura prolongada), para evitar un posible daño neurológico<sup>38</sup>.

Es conveniente comenzar a dosis bajas, incluso subterapéuticas, para ir incrementándolas hasta conseguir los objetivos deseados; no es infrecuente acabar con una dosis de mantenimiento que sea inferior a la que se aplica en otros tipos de trastornos en los que se use la misma medicación.

Entre los más utilizados con intención profiláctica, deben incluirse los betabloqueantes, los anticonvulsivantes, los antagonistas del calcio, los antidepresivos y los antagonistas serotoninérgicos. La presencia de comorbilidad por parte del paciente puede orientar a la elección de una u otra opción.

Uno de los grupos farmacológicos que debe ser considerado en primera línea de tratamiento son los betabloqueantes. Diversos estudios han demostrado una eficacia del 60-80% con el propranolol<sup>41,42</sup>. Deben evitarse en pacientes asmáticos y con síndrome de Raynaud.

Los fármacos más eficaces del grupo de los antiepilépticos parecen ser el valproato sódico y el topiramato, aunque también destaca la gabapentina. En un estudio con topiramato se consiguió beneficio en la prevención de la migraña hasta después de seis meses de suspender el tratamiento<sup>43,44,45</sup>.

Algunos antagonistas del calcio, como el verapamilo, se han utilizado con éxito en la prevención de la migraña con aura prolongada o el infarto migrañoso, en especial en aquellos pacientes que también aquejan hipertensión o presentan intolerancia a otros fármacos<sup>44</sup>. También se han mostrado útiles los fármacos antidepresivos, incluyendo tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

### Tratamiento del vértigo migrañoso

No hay un tratamiento universal para los pacientes con vértigo migrañoso ni para los pacientes con EM-migraña, pero tanto los sedantes vestibulares como los fármacos y medidas higiénico-dietéticas utilizadas para la prevención y el tratamiento abortivo de la migraña han resultado útiles.

Los antagonistas del calcio (flunarizina) han sido ampliamente utilizados en nuestro medio como tratamiento preventivo antimigrañoso en los pacientes con vértigo y migraña. La dosis oscila entre 5 y 10 mg/día. Como efecto secundario más frecuente, destaca el aumento de peso y están contraindicados en pacientes con depresión, hipotensión e insuficiencia cardíaca. En EE. UU. no se incluyen en el tratamiento profiláctico antimigrañoso de primera línea<sup>44,46</sup>.

Actualmente, los tratamientos antiepilépticos (topiramato y valproato) son cada vez más empleados por su acción neuroestabilizadora. Numerosos trabajos recientes demuestran una reducción estadísticamente significativa de las crisis VM y las migrañas mediante su utilización<sup>43,45</sup>. El topiramato se administra en dosis de 75-150 mg/día.

Los betabloqueantes, sobre todo el propanolol, también constituyen un grupo de fármacos útiles en el tratamiento profiláctico del vértigo asociado a migraña. Los antidepresivos tricíclicos y los ISRS se encuentran actualmente en segunda línea en el tratamiento profiláctico de la migraña; la amitriptilina es la más empleada dentro de este grupo<sup>46</sup>.

El tratamiento debe evaluarse por lo menos durante dos meses para ser declarado inefectivo, y si el tratamiento funciona, es recomendable mantenerlo un mínimo de seis meses. Si es parcialmente efectivo, se pueden realizar asociaciones, como un betabloqueante más un neuromodulador<sup>47</sup>. Se debe adecuar siempre el tratamiento a la patología subyacente del individuo.

En los ataques agudos de vértigo migrañoso, la ergotamina y los triptanes pueden aportar grandes beneficios; de hecho, en un estudio prospectivo para el uso del sumatriptán en el vértigo, se obtuvieron resultados satisfactorios<sup>48</sup>.

La acetazolamida es un fármaco útil en el control sintomático de pacientes con ataxia hereditaria tipo 2 que también cursa con vértigo, pues probablemente modifique el pH intracelular y con ello el potencial transmembrana<sup>49</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalgia* 1995;15(1):45-68.
2. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992;267(1):64-9.
3. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States: epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2002;58(6):885-94.
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic criteria for Headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalgia* 2004.
5. Goadsby PJ. Sporadic hemiplegic migraine: stamp collecting or food for thought? *Neurology* 2003;60(4):536-7.
6. Joutel A, Boussier MG, Bioussé V, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet* 1993;5(1):40-5.
7. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca<sup>2+</sup> channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87(3):543-52.
8. Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol* 1982; 12(5):469-74.
9. Leao AA. The slow voltage. variation of cortical spreading depression of activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1951;3(3):315-21.
10. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28(6):791-8.
11. Ruskell GL, Simons T. Trigeminal nerve pathways to the cerebral arteries in monkeys. *J Anat* 1987;155:23-37.
12. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson LM, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003;43(6):601-10.
13. D'Andrea G, Nordera GP, Perini F, Allais G, Granella F. Biochemistry of neuromodulation in primary headaches: focus on anomalies of tyrosine metabolism. *Neurol Sci* 2007;28(2):S94-6.
14. Humphrey PP, Feniuk W, Marriott AS, Tanner RJ, Jackson MR, Tucker ML. Preclinical studies on the anti-migraine drug, sumatriptan. *Eur Neurol* 1991;31(5):282-90.
15. Vukovic V, Plavec D, Galinovic I, Lovrencic-Huzjan A, Budisic M, Demarin V. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache* 2007;47(10):1427-35.
16. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology* 2001;56:436-41.
17. Ishiyama A, Jacobson KM, Baloh RW. Migraine and benign positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(4):377-80.
18. Uneri A. Migraine and Benign Paroxysmal Positional Vertigo: an outcome study of 476 patients. *Ear Nose Throat* 2004;83(12):814-5.
19. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Meniere's disease: is there a link? *Neurology* 2002;59(11):1700-4.
20. Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache* 1997;37(10):615-21.
21. Rasseck CH, Harker LA. The prevalence of Migraine in Ménière disease. *Laryngoscope* 1992;102:135-8.
22. Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain* 1984;107(4):1123-42.
23. Kuritzky A, Ziegler DK, Hassanein R. Vertigo, motion sickness and migraine. *Headache* 1981;21(5):227-31.
24. Baloh RW. Neurotology of migraine. *Headache* 1997;37(10):615-21.
25. Neuhauser H, Lempert T. Vertigo and dizziness related to migraine: a diagnostic challenge. *Cephalgia* 2004;24(2):83-91.
26. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurology* 2009;256:333-8.
27. Lanzi G, Balottin U, Fazzi E, Tagliasacchi M, Manfrin M, Mira E. Benign paroxysmal vertigo of childhood: a long-term follow-up. *Cephalgia* 1994;14(6):458-60.
28. Cutrer FM, Baloh RW. Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992;32(6):300-4.
29. Lee H, López I, Ishiyama A, Baloh RW. Can Migraine damage the inner ear? *Arch Neurol* 2000;57:1631-4.
30. Denier C, Ducros A, Vahedi K, Joutel A, Thierry P, Ritz A, et al. High Prevalence of CACNA1A truncations and broader clinical spectrum episodic ataxia type 2. *Neurology* 1999;52:1816-21.
31. Haan J, Terwindt GM, Ophoff RA, Bos PL, Frants RR, Ferreri MD, ET AL. Is familiar hemiplegic migraine a hereditary form of basilar migraine? *Cephalgia* 1995;15:477-81.
32. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Migrainous vertigo: development of a pathogenetic model and structured diagnostic interview. *Curr Opin Neurol* 2003;16(1):5-13.
33. Battista RA. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otol Neurotol* 2004;25(6):987-92.
34. Dash AK, Panda N, Khandelwal G, Lal V, Mann SS. Migraine and audiovestibular dysfunction: is there a correlation? *Am J Otolaryngol* 2008;29(5):295-9.
35. Von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Migraine and audiovestibular dysfunction: is there a correlation? *Brain* 2005;128(2):365-74.
36. Celebisoy N, Gokçay F, Sirin H, Biçak N. Migrainous vertigo: clinical and posturographic findings. *Cephalgia* 2007;12.

37. Johnson G. Medical Management of Migraine related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108(85):1-28.
38. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55(6):754-62.
39. Welch KM. Drug therapy of migraine. *N Engl J Med* 1993;329(20):1476-83.
40. Tfelt-Hansen P, De VP, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60(6):1259-87.
41. Nadelmann JW, Phil M, Stevens J, Saper JR. Propranolol in the prophylaxis of migraine. *Headache* 1986;26(4):175-82.
42. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003225.
43. Diener HC, Agosti R, Allais G, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007;6(12):1054-62.
44. Ramadan NM. Current Trends in migraine prophylaxis. *Headache* 2007;47:552-7.
45. Carmona S, Settecasse N. Use of topiramate (topamax) in a subgroup of migraine-vertigo patients with auditory symptoms. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1039:517-20.
46. Dodick D, Silberstein S. Migraine Prevention. *Practical Neurology* 2007;7:383-93.
47. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated dizziness: patient characteristics and management options. *Otol Neurotol* 2002;23(3):364-71.
48. Bikhazi P, Jackson C, Ruckenstein MJ. Efficacy of antimigrainous therapy in the treatment of migraine-associated dizziness. *Am J Otol* 1997;18(3):350-4.
49. Strupp M, Zwergal A, Brandt T. Episodic ataxia type 2. *Neurotherapeutics* 2007;4(2):267-73.

## 8. PERTURBACIONES PSICOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Fernando Vaz García, António Ramos, Herminio Pérez Garrigues

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) con frecuencia está asociada a perturbaciones psicológicas; esencialmente ansiedad, fobias y sintomatología depresiva. Esta última probablemente está relacionada con la disminución de la calidad de vida, la adhesión al tratamiento, la percepción de los síntomas de la enfermedad y la integración social, familiar y profesional del enfermo. También es posible que la ocurrencia de perturbaciones psicológicas pueda potenciar crisis de vértigo, probablemente por la vía indirecta del comportamiento y otras variables psicológicas relacionadas con estrategias de adaptación al tratamiento y a la propia enfermedad.

No se sabe si las perturbaciones psicológicas son primarias o secundarias, es decir, si son causa o consecuencia de los vértigos<sup>1</sup>, lo que supone problemas de diagnóstico diferencial. Otras cuestiones que se discuten son si la EM es una enfermedad psicosomática, si existe un perfil psicológico propio y cuál es la repercusión de la EM en la calidad de vida de los enfermos. Las respuestas a estas y otras cuestiones implican la evaluación psicológica de los enfermos.

Aunque para valorar los aspectos psicológicos de la EM se utilizan métodos específicos que deben ser ejecutados por psicólogos expertos, es importante que los otorrinolaringólogos tengan nociones de los instrumentos utilizados en la evaluación.

### EVALUACIÓN PSICOLÓGICA

La evaluación psicológica utiliza procedimientos que incluyen la observación, entrevistas, pruebas psicométricas, pruebas proyectivas, pruebas de *screening*, etc.<sup>2</sup>.

En los trabajos que hemos revisado, las pruebas psicológicas más utilizadas fueron las siguientes:

- SCL90-R (*check list* de síntomas)<sup>3</sup>.
- NEO FFI (test de 5 factores)<sup>4</sup>.
- BDI (test de depresión de Beck)<sup>5</sup>.
- STAI (test de ansiedad estado/trazo de Spielberger)<sup>6</sup>.
- MMPI (test multifásico de la personalidad de Minnesota)<sup>7</sup>.
- EPP (test de personalidad de Eysenck)<sup>8</sup>.
- GHQ-12 (cuestionario de salud general de 12 ítems)<sup>9</sup>.

### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS PRUEBAS APLICADAS

- **BDI (test de depresión de Beck)**. Está compuesto por 21 cuestiones que versan sobre pesimismo, culpa, pérdida de peso, alteraciones del sueño, disminución de la libido, ideas de suicidio, etc. Es considerado por la comunidad científica como una prueba con elevado grado de fidelidad en la evaluación de la depresión.
- **STAI (test de ansiedad estado/trazo de Spielberger)**. Es un cuestionario de autoevaluación con dos escalas: una que evalúa la ansiedad como trazo y otra como estado. Es uno de los instrumentos fundamentales y más utilizados para la evaluación de la ansiedad en todo el mundo y se encuentra adaptada en más de 40 lenguas.
- **SCL90 (check list de síntomas)**. Está compuesto por 90 ítems que evalúan problemas psicológicos y síntomas psicopatológicos en los últimos siete días en relación al momento de aplicación del cuestionario, teniendo en cuenta el nivel de ocurrencia y la intensidad. Muchas publicaciones atestiguan y demuestran la fidelidad, la validez y la utilidad del instrumento en la evaluación de la psicopatología en numerosas situaciones.



- **EPP (perfil de personalidad de Eysenck, versión reducida computarizada utilizada en el sistema de pruebas de Viena).** Establece cuestionarios para la evaluación de tres dimensiones de la personalidad: neuroticismo, que se refiere en términos generales a trazos cognitivo-afectivos negativos o a una expresión negativa de la personalidad; extroversión, que se refiere a un bienestar subjetivo del individuo; y psicoticismo, que se refiere a comportamientos antisociales, actuaciones impulsivas, agresividad y menor aceptación de normas.

### ALTERACIONES PSICOLÓGICAS EN GENERAL

Durante una crisis de vértigo frecuentemente surgen señales de pánico, y con su repetición, e incluso en los intervalos libres, el enfermo puede manifestar señales de ansiedad o depresión y agorafobia. Jongkees (citado por Groen<sup>10</sup>) describió cómo los enfermos que padecían una crisis súbita e inesperada de vértigo reaccionaban con susto e inseguridad, con ansiedad intensa y a veces pánico. Por otro lado, los ataques de pánico, cuando se acompañan de quejas vertiginosas y no es investigado el nistagmo, pueden confundirse con un gran vértigo laberíntico asociado a ansiedad acentuada. Este cuadro es denominado «angustia vestibular» por Collard<sup>11</sup>.

Un aspecto interesante es la constatación de que cuadros de disfunción vestibular subclínica pueden contribuir a la fenomenología de las perturbaciones de pánico, particularmente al desarrollo de agorafobia<sup>12</sup>.

Utilizando el cuestionario *The Hospital Anxiety and Depression Scale*<sup>13</sup>, Pollak et al.<sup>14</sup> estudiaron la ansiedad durante el primer ataque de vértigo en 30 pacientes, comparativamente con otros 35 con déficit neurológico no vestibular, y observaron más ansiedad en los casos de vértigo, a pesar de que la ansiedad premórbida era similar en los dos grupos. El grado de depresión no difirió entre los dos grupos de enfermos. No encontraron diferencias en los niveles de ansiedad entre los enfermos vertiginosos con sintomatología vegetativa (vómitos) y los que están libres de síntomas vegetativos. Los enfermos vertiginosos se sienten más incapacitados, indepen-

dientemente de las limitaciones objetivas causadas por la enfermedad. Las razones para los disturbios ocasionales en la disfunción vestibular serían probablemente el resultado de las conexiones fisiológicas entre el sistema límbico y el vestibular.

Vaz García et al.<sup>15</sup>, en un estudio longitudinal llevado a cabo durante dos años en 60 pacientes que padecen episodios de vértigo, con evaluaciones periódicas otoneurológicas y psicométricas, y con entrevistas psiquiátricas semiestandarizadas, encontraron niveles subclínicos de ansiedad, depresión y perturbaciones mixtas de ansiedad/depresión en los enfermos con vértigos recurrentes, la mayoría con cuadros de EM definitiva o probable. Estos niveles subclínicos significan que la intensidad de los síntomas no era suficiente para establecer un síndrome clínico, aunque el número de casos de vértigo recurrente que llegaron al fin del estudio fue limitado.

Otros estudios sugieren que la repetición y la gravedad de las crisis de vértigo conducen a secuelas psiquiátricas de tipo pánico-fóbico<sup>16</sup> o de agorafobia<sup>17</sup>, manifestándose de forma diferente en los dos sexos.

Celestino<sup>16</sup> comparó dos grupos, uno con 31 enfermos con EM y otro de control con otras perturbaciones vestibulares. Utilizó el test de Hamilton<sup>18</sup> para la ansiedad y la escala de Marks-Sheehan<sup>19</sup> para la evitación fóbica. Verificó que la evolución con síntomas pánico-fóbicos era más frecuente en mujeres de edad media, bajo nivel de educación, evolución prolongada y con un número importante de crisis de vértigo.

Coker et al., en un estudio realizado en 48 enfermos, utilizaron el MMPI y el *Diagnostic Inventory of Personality and Symptoms* (DIPS)<sup>20</sup> para la evaluación psicológica, y compararon los resultados en dos grupos, con y sin vértigo recurrente o desequilibrio crónico. Encontró un diagnóstico de depresión evidente en un 80% de los casos con síntomas vestibulares activos con el MMPI y un 70% con el DIPS. En el grupo de control, los resultados fueron respectivamente de 32 y 39%, lo que les llevó a añadir la depresión al cuadro clínico de la EM<sup>21</sup>.

Un aspecto que ha merecido atención especial es intentar averiguar si existe un perfil psicológico típico de los enfermos con EM, pero es difícil establecer si las alteraciones psicopatológicas eran previas al inicio de la EM o determinadas o agravadas por ella. House sostiene que los problemas emocionales no causan la enfermedad, sino que pueden ser su consecuencia; no existe un perfil psicológico diferente entre enfermos con vértigo por EM y otros con otras causas<sup>22</sup>.

Pero existen trabajos con conclusiones diferentes. Savastano et al.<sup>23</sup> estudiaron 50 enfermos con EM y para ello utilizaron el *Illness Behaviour Questionnaire* (IBQ<sup>24</sup>), el *Eysenck Personality Inventory* (EPI), el *State Trait Anxiety Inventory* y la *Zung Self-Rating Depression Scale*<sup>25</sup>. Los resultados obtenidos fueron valores medios superiores al normal para el neuroticismo, con una percepción psicológica más fuerte de la enfermedad. Identificaron por el IBQ un subgrupo de enfermos con valores normales y otro con perturbaciones psicológicas graves asociadas con niveles elevados de neuroticismo y psicoticismo, y una perturbación de comportamiento. Este último grupo estaba constituido por sujetos de más edad, con una historia larga de EM y mayor permanencia hospitalaria. Concluyeron con la posibilidad de distinguir a los enfermos cuyos trazos de personalidad pueden facilitar el desarrollo de comportamiento anormal y síntomas psicológicos en relación con la EM. Los valores elevados de neuroticismo, según Eysenk, indican individuos opcionalmente hipersensibles, «preocupados» por las cosas, lo que les crea ansiedad. Los valores elevados de psicoticismo indican individuos solitarios, poco preocupados por los demás, hostiles y en ocasiones agresivos.

A una conclusión diversa llegaron Pérez-Garrigues et al.<sup>26</sup>. Los autores, otoneurólogos y psicólogos, analizaron los datos sociográficos y los resultados del test EPI, el cuestionario del estrés psicosocial del Departamento de Salud Mental de California y un cuestionario para valorar el nivel de apoyo social en 38 pacientes con EM. Observaron niveles de neuroticismo significativamente superiores a los de la población normal, pero sin que hubiera sido observada una estructura de personalidad común a todos los

enfermos. Los niveles elevados de neuroticismo no tenían relación con los años de evolución, el número de crisis o acontecimientos estresantes registrados el año anterior, y se explicaron por el impacto emocional sufrido en las primeras crisis y que permanece independiente del curso de la enfermedad y otros factores ambientales. Los pacientes no desarrollaban conductas de evitación. En los resultados no influía el sexo.

Van Crujisen<sup>27</sup> realizó la evaluación psicológica en 110 enfermos con Ménière definitivo utilizando la *Dutch Daily Hassless List*<sup>28</sup>, *Coping Inventory for Stressful Situations* (CISS<sup>29</sup>), SCL 90, *NEO Five Factor Inventory* (NEO-FFI) y *General Health Survey 36* (SF-36<sup>30</sup>), y concluyó que los enfermos tenían diariamente más factores inductores de estrés, utilizaban con menos frecuencia estrategias de *coping* para el estrés y padecían más ansiedad y depresión.

En resumen, los trabajos referidos, aunque utilizando instrumentos diferentes de evaluación para las varias dimensiones psicológicas, concluyeron que: en los enfermos con EM existen valores sugestivos de ansiedad, depresión (aunque eventualmente con dimensión subclínica) y posible evolución a síntomas pánico-fóbicos, sobre todo en mujeres de edad media, con bajo nivel de educación, evolución prolongada y con un número grande de ataques de vértigo; los enfermos tenían más factores estresantes diarios que el resto de la población y usaban con menor frecuencia estrategias de *coping* para el estrés. No es una hipótesis consensuada que exista un perfil psicológico previo a la EM que determinara la eclosión de la misma.

### ¿La enfermedad de Ménière es psicósomática?

Es sabido que fenómenos somáticos y psíquicos están íntimamente relacionados, que una enfermedad crónica invalidante puede determinar un cuadro depresivo, que disturbios vestibulares pueden conducir a ansiedad, pánico, agorafobia y depresión, y que un ataque de ansiedad se acompaña de alteraciones del sistema autónomo (náuseas, palidez, sudoración, etc.). Pero es más difícil comprobar cómo disturbios psicológicos pueden determinar cuadros somáticos.

En el ámbito de este trabajo no procede la discusión sobre las relaciones entre factores psicológicos y somáticos que ha suscitado, desde hace tiempo, largas controversias entre psicopatologistas y psicoanalistas. Los progresos en Neurobiología aumentarán los conocimientos en este campo. Sin embargo, es indispensable aludir a la historia de los principales modelos de análisis de la relación psico-soma y al concepto «psicosomático».

La idea de factores psicológicos como causa de enfermedades físicas ha ido evolucionando a través del tiempo. Según Tuke<sup>31</sup>, fue una idea muy difundida y aceptada de forma más o menos generalizada durante el siglo XIX. Durante el siglo XX varios psicoanalistas, teniendo en cuenta numerosos relatos clínicos y estudios de pacientes, referían que la teoría freudiana de la conversión de la enfermedad mental en enfermedad física podía ser aplicada a las enfermedades físicas. Fue a partir de estos conceptos donde surgió el término «Medicina psicosomática» para referirse a una afectación conjunta en la enfermedad tanto del cuerpo como de la mente, según Bynum<sup>32</sup>.

La teoría psicosomática, en términos generales, refiere que cambios emocionales en los seres humanos son acompañados por alteraciones fisiológicas y que, cuando esos cambios emocionales son constantes, persistentes y frecuentes, pueden ocurrir cambios fisiopatológicos. Por otra parte, cuando esas alteraciones ocurren, los factores psicológicos pueden ayudar a mantener o agravar esas mismas enfermedades. La mayor influencia de estas ideas en el campo de la Medicina ocurrió entre 1930 y 1950. Más tarde aparecieron otras teorías, como la de Engel et al.<sup>33</sup>, que refieren que algunos tipos particulares de emociones pueden inducir patologías físicas, no restringiéndose a las patologías de las corrientes más puras de la psicosomática. Actualmente, la investigación en estos campos se centra más en los procesos físicos y psíquicos que pueden mediar los efectos psicosociales del curso y las características de la enfermedad, y viceversa. Hoy en día sabemos que determinados estilos de comportamiento predisponen a la enfermedad y su agravamiento, y conocemos la implicación de factores psicógenos en la modulación de hormonas y del sistema inmunitario, así como que ciertas enfermedades fi-

sicas, generalmente de carácter crónico, predisponen a la aparición de sintomatología psiquiátrica.

Con los avances de la neurobiología, la naturaleza psicosomática atribuida a diversas entidades clínicas, como la esclerosis múltiple o la miastenia gravis, fue abandonada a medida que los mecanismos fisiopatológicos fueron siendo conocidos y se perfeccionaron las técnicas diagnósticas.

En lo que concierne a la EM, fue considerada por algunos como estrictamente enfermedad psicosomática<sup>10,34</sup>, causada por factores psicológicos que a su vez podrían empeorar los síntomas y afectar su curso. Sin embargo, hoy se sabe que factores genéticos, vasculares, dietéticos, alérgicos, autoinmunes, endocrinos o infecciosos pueden conducir al hidrops endolinfático (HE) y, en la mayoría de los casos, a los síntomas típicos de la EM.

Persiste la teoría según la cual la EM tendría un origen «parcialmente psicosomático», sugiriéndose que podría ser provocada por el estrés. De hecho, los tres síntomas principales de la EM (crisis recurrentes de vértigo, acúfenos e hipoacusia) han sido asociados al estrés en la literatura<sup>35</sup>.

Hay autores que relacionan determinadas alteraciones psicológicas, sobre todo la ansiedad, como el detonante de las crisis en la EM. En 1970, Siirala admitía que los pacientes con EM tenían un oído interno anatómica y fisiológicamente predispuesto a la enfermedad, y que factores psíquicos decidían cuándo debutaba el proceso y, en ese caso, cómo serían las crisis en cuanto a frecuencia y gravedad. Dicho de otra forma, consideraba que la EM podía desarrollarse en individuos con una cierta constitución psicosomática sobre una base de estrés emocional<sup>36</sup>.

J.J. Groen publicó un estudio de 21 casos en el que resaltaba el papel de los conflictos interhumanos, familiares y laborales en el tiempo previo al inicio de la EM. Atribuía la recurrencia de las manifestaciones de la EM a la recurrencia del mismo conflicto existente antes del inicio de la enfermedad y, en algunos casos, relataba que la mejoría de la situación de vida precedía de forma clara una mejoría de la EM<sup>10</sup>.

Takahashi et al.<sup>37</sup> estudiaron la implicación del estrés y de factores estresantes con el inicio o la progresión de la hipoacusia en 92 casos de EM (con curvas audiométricas de hipoacusia en frecuencias graves, agudas y en altiplano) y en 66 casos de hipoacusia neurosensorial, con pérdida en las frecuencias graves, sin vértigo. Concluyeron que en la mejoría y en la recurrencia de la hipoacusia puede influir la gravedad y la duración del estrés que se produce cuando los enfermos no se sienten compensados por la dedicación y discreción en el trabajo.

El estrés, expresamente de origen emocional, puede estar en el origen del HE en determinados enfermos a través de mecanismos cada vez más claros. Igualmente, los síntomas de la EM, sobre todo los vértigos de carácter recurrente, pueden desencadenar síntomas psíquicos, sobre todo perturbaciones de ansiedad. Consideramos que sólo en estos términos es correcto hoy en día admitir una causa «psicosomática» para la EM.

### Estrés psicológico: explicación biológica

Es conocida la presencia de HE en la EM, aunque se desconoce la causa del aumento de la endolinfa. Pero no todos los enfermos con EM presentan hidrops ni todos los casos de hidrops desarrollan la sintomatología típica de EM<sup>38</sup>.

La relación entre el estrés y las patologías idiopáticas crónicas del oído interno aún no está bien establecida, aunque parece ser que el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA) podría estar perturbado cualitativa y cuantitativamente, con alteración del perfil de las hormonas relacionadas con los estados crónicos de estrés<sup>39</sup>.

Andersson et al.<sup>35</sup>, en un estudio prospectivo de 20 pacientes con EM, efectuaron evaluaciones diarias de estrés y de los síntomas de la EM, y no pudieron demostrar una asociación entre ambos. Aunque existían diferencias individuales, no era evidente que los síntomas fueran causados por el estrés ocurrido los días precedentes. Horner<sup>40</sup> admite que la susceptibilidad tan variable del oído interno a diversas agresiones tóxicas debe estar influenciada por el estrés ya desde la vida intrauterina: «*Since there is a rapidly*

*expanding list of genes specifically expressed within the inner ear this clearly allows for possible genomic and non-genomic local action of steroid hormones. Since stress can be encountered at any time throughout the life-time, the effects might be manifested starting from in-utero» (Horner/emotional ear);* pero, en el caso de las manifestaciones somáticas, la mayor parte de ellas se deberían más a factores biológicos que emocionales.

Söderman considera que la exposición al estrés emocional aumenta el riesgo de una crisis de EM durante la próxima hora y persiste el periodo crítico hasta las tres horas<sup>41</sup>. También Takahashi considera que los comportamientos psicológicos y emocionales de los enfermos más susceptibles al estrés pueden desempeñar un papel en el HE, posiblemente a través de las hormonas relacionadas con el estrés<sup>42</sup>.

El estrés de la vida diaria puede ser de varios tipos: físico (desencadenado por el dolor, exposición a la luz o ruido intensos, etc.), mental (motivado por preocupación por el futuro, etc.) o emocional (después de una discusión o cualquier conflicto con otras personas). Su presencia puede originar cuadros de ansiedad o depresión que, si se prolongan, darán origen a perturbaciones psicológicas graves.

Los mecanismos neuroquímicos desencadenados por el estrés son conocidos, aunque hay dudas sobre las posibles interacciones múltiples entre el sistema simpático y los sistemas neuroendocrinos complejos de *feedback*, que interactúan con el sistema inmunitario y que pueden contribuir a disturbios del oído interno, produciendo acúfenos, vértigo e hipoacusia<sup>10,43</sup>.

La respuesta al estrés en pacientes con EM también ha sido valorada con la medición de concentraciones de varias hormonas asociadas al mismo, tales como adrenalina, vasopresina, aldosterona, hormona del crecimiento, prolactina, cortisol y ACTH.

El estrés, sea cuál que sea su naturaleza (psicológica [miedo], física [frío] o patológica [lesión]), produce una estimulación de la glándula corticosuprarrenal y del eje

hipotálamo-hipofisario. Este eje constituye un sistema regulador e implica un péptido de origen hipotalámico, el factor de liberación de las corticotrofinas (*corticotropin releasing factor*: CRF), que desencadena el paso a la sangre de la hormona corticotrofina (ACTH). El ACTH aumenta el nivel de colesterol y de sus metabolitos: glucocorticoides y mineralocorticoides. El esquema ilustra la regulación de la secreción de cortisol, uno de los glucocorticoides liberados por la glándula suprarrenal<sup>44</sup> (figura 1).

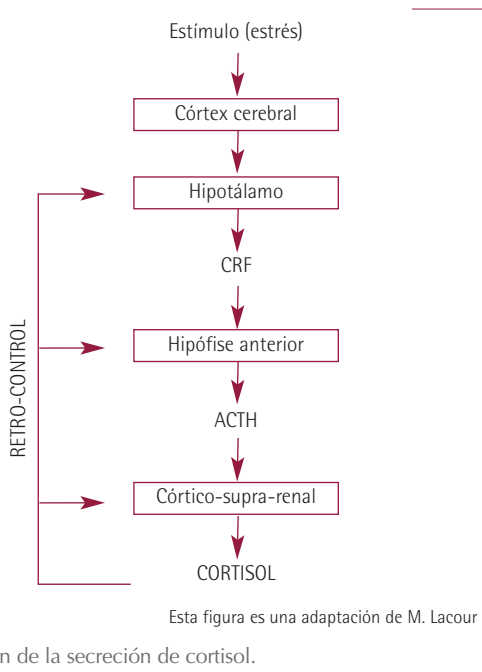


Figura 1

La prolactina se segrega principalmente en la hipófisis anterior y ejerce un papel de *feedback* sobre el hipotálamo. La dopamina actúa entonces en los receptores D2 para inhibir la producción de prolactina. Además de su papel en la reproducción, la prolactina probablemente está implicada en la homeostasis del sistema inmunitario y en el balance osmótico. En los peces y los anfibios desempeña una función importante en la regulación del agua y en el balance electrolítico. Dado que los mecanismos de osmorregulación se consideran relacionados directamente con el HE, la prolactina podría estar directamente implicada en este fenómeno. Por otro lado, ha sido referida hiperprolactinemia en algunos enfermos de EM<sup>45</sup>.

Horner<sup>46</sup>, en un estudio realizado a 124 enfermos, midió las hormonas del estrés en individuos con EM (51 enfermos) y neurinoma del acústico (46 enfermos). Los datos obtenidos fueron comparados con los de un grupo control con espasmo facial (27 enfermos). Los resultados revelaron que los enfermos del sexo femenino con EM y neurinoma presentaban una correlación inesperadamente significativa entre el cortisol y la prolactina. Por otro lado, no existía correlación, o era negativa, entre el cortisol y la prolactina en los varones y mujeres del grupo control. Tanto el aumento del cortisol como el de la prolactina se sabe que representan estrategias de  *coping* (modos de enfrentarse al estrés: comportamientos de adaptación o enfrentamiento). Los datos encontrados parecen indicar que la prolactina domine posiblemente en la EM y el cortisol en los enfermos con neurinoma, en ambos sexos. En un estudio anterior, Horner<sup>45</sup> observó en pacientes con EM una correlación muy positiva entre ACTH (lo que parece indicar una respuesta psicobiológica de mala adaptación al estrés<sup>47</sup>) e hiperprolactinemia y betaendorfinas, lo que le sugería que las vías de *feedback* neuroendocrinológico que controlan el estrés podían estar perturbadas en la EM y que la depresión de la inhibición dopaminérgica hipotalámica de la prolactina podría estar implicada.

Sobrinho<sup>48</sup> encontró un aumento súbito de cortisol en situaciones de choque e intimidación, y un aumento de la prolactina en condiciones de rabia y humillación. La causa subyacente de esta correlación parece bastante compleja, pero sus aumentos son conocidos porque representan estrategias para luchar contra el estrés.

La hipótesis de hipersensibilidad del saco endolinfático a la vasopresina, regulada por el eje hipotálamo-pituitario-hipofisario e influenciada por la liberación de cortisol y de prolactina, es uno de los factores que también ha sido considerado para justificar el hidrops; el estrés puede tener un efecto detonante para la crisis de vértigo.

La vasopresina regula la excreción de agua por el riñón y es sintetizada principalmente en el hipotálamo posterior. Del hipotálamo es liberada a la corriente sanguínea para afectar dianas neuroendocrinas. Su nivel circulante permi-

te una regulación por *feedback* directo de la circulación hipotalámica. Receptores de la vasopresina han sido localizados en el oído interno del ratón y la administración crónica de vasopresina puede inducir HE en la cobaya. Se han observado niveles altos de vasopresina plasmática en la EM y en otros procesos de hidrops asociados con accesos de vértigo y estrés. Asimismo, se sabe que el estrés psicológico aumenta los niveles de vasopresina<sup>40</sup>.

El análisis de la expresión genética relacionada con el estrés puede tener la ventaja potencial de reflejar el estado de la enfermedad. En un análisis por microarray de cDNA, realizado por Sekine<sup>49</sup> en leucocitos periféricos para calcular los perfiles de expresión genética relacionados con el estrés en dos enfermos con EM definida, la expresión de un total de 26 genes se alteraron en ambos enfermos en el ataque y en las fases activas, con mayor expresión cuanto más grave era la EM, regresando a los niveles normales en la fase de remisión. Esto sugiere la implicación de un grupo distinto de genes relacionados con el estrés en el desarrollo de los ataques de vértigo. Por otro lado, en la crisis de vértigo provocado con estimulación calórica en cinco individuos normales, la expresión de los perfiles de los genes relacionados con el estrés no sufrió alteración significativa. Estos hallazgos sugieren que este grupo distinto de genes contribuye en el desarrollo de ataques de vértigo en la EM y que los perfiles en los leucocitos periféricos pueden ser una herramienta predictiva y terapéutica.

La relación entre estrés y EM parece ser inequívoca, por vía directa o indirecta. La vía directa sería a través de alteraciones en el eje HHA y la cascada consecuente de alteraciones fisiológicas y bioquímicas mediatizadas por el cortisol y otras hormonas relacionadas con el estrés, que producirían alteraciones del funcionamiento de la endolinfa y reacciones inmunitarias e inflamatorias en el oído interno. Probablemente, esto estaría relacionado con vulnerabilidades genéticas fisiológicas o alteraciones fisiopatológicas preexistentes, lo que ocasionaría en último término el desarrollo de crisis de vértigo y acúfenos. Pero los estudios no demuestran que el estrés u otras alteraciones emocionales sean factores etiológicos aislados en la aparición de la EM, con lo que la hipótesis de que sea una en-

fermedad psicósomática no es muy consistente. Consideramos más factible la hipótesis de que estos factores actúen como mecanismos potenciadores y cofactores en el desencadenamiento de las crisis, puesto que no todos los pacientes con EM presentan índices de estrés elevado, con impacto fisiológico significativo, en el sistema neuroendocrino e inmunitario.

En el área de la psicología de la salud, respecto al concepto de los factores psicológicos y del estrés como provocadores de un impacto fisiológico directo en el organismo generando enfermedades psicósomáticas, últimamente se considera que actuarían como precipitadores de enfermedad, como cofactores importantes en la enfermedad física, pudiendo determinar a veces su curso o alterar cuantitativa o cualitativamente la enfermedad en sí misma. Es decir, el estrés sería una noxa relacionada con las crisis, pero no representa un factor etiológico primario en la enfermedad.

En el área de la psicología de la salud, últimamente se considera que los factores psicológicos y de estrés provocan un impacto fisiológico en el organismo que, más que generar enfermedades psicósomáticas, actúa como precipitador de las mismas, como cofactor importante en la enfermedad física, pudiendo determinar en ocasiones su curso o alterar cuantitativa o cualitativamente. O sea, que el estrés sería una noxa relacionada con las crisis, pero no representa un factor etiológico primario de la enfermedad.

También hay una posible vía indirecta de relación entre estrés y EM. Se refiere a la influencia que pueden tener los factores psicológicos y estresantes en el mantenimiento o evitación de comportamientos de riesgo en la EM; por ejemplo, alteraciones en la dieta alimenticia, como consumo excesivo de alcohol, ingesta inadecuada de sal o azúcar, etc.

Cohen et al.<sup>50</sup>, aplicando cuestionarios de autoevaluación después del desarrollo de la enfermedad a 50 enfermos con EM, evaluaron el grado de incapacidad que provocaba en su actividad laboral y en las actividades habituales de cada día. Los resultados indicaron que el nivel de incapacidad

apenas era definido por el diagnóstico: la misma gravedad en los síntomas perturbaba de forma diferente a cada individuo, de forma similar a como niveles semejantes de hipoacusia provocan niveles diferentes de pérdida funcional. Concluyeron que el problema más perturbante era la imprevisibilidad de los episodios vertiginosos, asociada a la falta de un lugar seguro para los enfermos cuando acontece la crisis.

Podemos concluir que en la EM las perturbaciones psicológicas están asociadas a peores índices de calidad de vida<sup>51,52</sup>. Disminuir el estrés diario y adoptar estrategias para combatirlo (*coping*) puede ser útil a estos enfermos. En muchos casos puede ser conveniente una intervención psicológica para tratar las alteraciones psicopatológicas que acompañan a la enfermedad y que pueden desencadenar la crisis o agravar los acúfenos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Inukai, K, S Seki, K Kondo, A Nagaba, N Nonomura and Y Nakano. Psychological Evaluation in Vertiginous Patients. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1998;101:1397-405.
2. Ribeiro, José P. Avaliação em psicologia da saúde. Instrumentos publicados em português. Coimbra: Quarteto; 2007.
3. Derogatis LR, Lipman RS, Cove L. SCL-90: an Outpatient Psychiatric Rating Scale - Preliminary Report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
4. Costa Jr PT, Mcree RR. Age Changes in Personality and Their Origins: Comment on Roberts, Walton, and Viechtbauer (2006). *Psychological Bulletin* 2006;132:26-8.
5. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An Inventory for Measuring Clinical Anxiety: Psychometric Properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.
6. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. The State-Trait Anxiety Inventory: Test Manual for Form X. Palo Alto: Consulting Psychologists P; 1970.
7. Hathaway SR, McKinley JC. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory. University of Minnesota Press; 1943.
8. Eysenck H J. The Structure of Human Personality. London: Methuen; 1953.
9. Goldberg D. Manual del General Health Questionnaire. Windsor: NFER; 1978.
10. Groen JJ. Psychosomatic Aspects of Ménière's Disease. *Acta Otolaryngol* 1983;95:407-16.
11. Collard M. Vertiges 95. Paris: Arnette Blackwell; 1996. p. 29-31.
12. Jacob R, Furman JM, Durrant JD, Turner SM. Panic, Agoraphobia and Vestibular Dysfunction. *The American Journal of Psychiatry* 1996;153:503-12.
13. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
14. Pollak L, Klein C, Rafael S, Vera K, Rabey JM. Anxiety in the First Attack of Vertigo. *Otolaryngology-Head Neck Surgery* 2003;128:829-34.
15. García FV, Coelho MH, Figueira ML. Psychological Manifestations of Vertigo: a Pilot Prospective Observational Study in a Portuguese Population. *Int Tinnitus J* 2003;9(1):42-7.
16. Celestino D, Rosini E, Carlucci ML, Marconi PL, Vercillo E. Ménière's Disease and Anxiety Disorders. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003;23:421-7.
17. Klein DF, Gittleman KR, Quitkin F. Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders. Baltimore: Williams and Wilkins; 1980.
18. Edelstein B. Comprehensive Clinical Psychology. Clinical Geropsychology. Vol. 7. Amsterdam: Elsevier; 1998.
19. Albus M, Maier W, Shera D, Beck P. Consistencies and Discrepancies in Self- and Observer-Rated Anxiety Scales. A Comparison Between the Self- and Observer-Rated Marks-Sheehan Scales. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;2:96-102.
20. Williams W, Coker RR, Vincent KR, Duthie B, McLaughlin EJ. DSM-III Diagnosis and Code Types of the Diagnostic Inventory of Personality and Symptoms. *Journal of Clinical Psychology* 1988;44:326-35.
21. Coker NJ, Coker RR, Jenkins HA, Vincent KR. Psychological Profile of Patients with Ménière's Disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1355-7.
22. House JW, Crary WG, Wexler M. The inter-relationship of vertigo and stress. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;4:625-9.
23. Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Longhi P, Rizzardo R. Illness Behaviour, Personality Traits, Anxiety, and Depression in Patients with Ménière's Disease. *Otolaryngol* 1996;25:329-33.
24. Pilowski I. Dimensions of Illness Behaviour as Measured by the Illness Behaviour Questionnaire: a Replication Study. *Journal of Psychosomatic Research* 1993;37:53-62.
25. Zung W. A Rating Instrument for Anxiety Disorders. *Psychosomatics* 1975;12:371-9.
26. Perez-Garrigues H. Proceedings of the Politzer Society. A Psychosocial Study of Ménière's Disease. R Charachon; 1990.
27. Van Crujnsen N, Jaspers JP, Van De Wiel HB, Wit HP. Psychological Assessment of Patients with Ménière's Disease. *Int J Audiol* 2006;45:496-502.
28. Vingerhoets AJJM, Van Tilburg MAL. Alledaagse Problemen Lijst: Manual. Lisse: Sweets Test Publisher; 1994.
29. Endler NS, Parker JD. Multidimensional Assessment of Coping: a Critical Evaluation. *J Pers Soc Psychol* 1990;58:844-54.
30. Alonso J, Prieto L, Anto JM. La Versión Española del SF-36 Health Survey (Questionario de Salud SF-36: Un Instrumento para la Medida de los Resultados Clínicos). *Med Clin (Barc)* 1995;104:771-6.
31. Tuke S. A Description of the Retreat. London: Dawson; 1964.
32. Bynum WF. Handbook of Psychiatry. Sheperd, Zangwill (ed.). Cambridge UP; 1983.
33. Engel G. Psychological Development in Health and Disease. Philadelphia: Saunders; 1962.
34. Hinchcliffe R. Emotion as Precipitating Factor in Ménière's Disease. *J Laryngol Otol* 1967;81:477-81.
35. Andersson G, Hagnebo C, Yardley L. Stress and Symptoms of Ménière's Disease: a Time-Series Analysis. *Journal of Psychosomatic Research* 1997;43:595-603.
36. Siirala U, Gelhar K. Further Studies on the Relationship Between Ménière, Psychosomatic Constitution and Stress. *Acta Otolaryngol* 1970;70:142-7.
37. Masahiro T, Odagiri K, Sato R, Wada R. Personal Factors Involved in Onset or Progression of Ménière's Disease and Low-Tone Sensorineural Hearing Loss. *ORL* 2005;67:300-4.
38. Mancini F, Catalani M, Carru M, Monti B. History of Ménière's Disease and Its Clinical Presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:565-80.



39. Colon R, Welsh J. Stress, Health and Disease. *Cellscience*; 2005.
40. Horner KC. The Emotional Ear in Stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2003;27:437-46.
41. Söderman ACH, Moller J, Bagger-Sjoback D, Bergenius J, Hallqvist J. Stress as a Trigger of Attacks in Ménière's Disease. A Case-Crossover Study. *The Laryngoscope* 2004;114:1843-8.
42. Masahiro T, Ishida K, Iida M, Yamashita H, Sugawara K. Analysis of Lifestyle and Behavioral Characteristics in Ménière's Disease Patients and a Control Population. *Acta Otolaryngol* 2001;121:254-6.
43. Shulman A, Goldstein B. Brain and Inner-Ear Fluid Homeostasis, Cochleovestibular-Type Tinnitus, and Secondary Endolymphatic Hydrops. *Int Tinnitus J* 2006;12:75-81.
44. Lacour M. Vertiges et Acouphènes, Nouvelles Aproches Therapeutiques et Nouvelles Technologies D'exploration. Marseille: Solal; 2003. P. 55-68.
45. Horner KC, Cazals Y. Stress in Hearing and Balance in Ménière's Disease. *Noise Health* 2003;5:29-34.
46. Horner KC, Cazals Y. Stress Hormones in Ménière's Disease and Acoustic Neuroma. *Brain Research Bulletin* 2005;66:1-8.
47. Omer B, Grillon C, Vythilingam M, Neumeister A, Charney DS. Adaptive and Maladaptive Psychobiological Responses to Severe Psychological Stress: Implications for the Discovery of Novel Pharmacotherapy. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004;28:65-94.
48. Sobrinho LG. Prolactin, Psychological Stress and Environment in Humans: Adaptation and Maladaptation. *Pituitary* 2003;6:35-9.
49. Sekine K, Morita K, Masuda K, Sato G, Rokutan K, Takeda N. Microarray Analysis of Stress-Related Gene Expression in Patients with Ménière's Disease. *ORL* 2005;67:294-9.
50. Cohen H, Ewell L, Jenhins HA. Disability in Ménière's Disease. *Arch OtolaryngolHead Neck Surg* 1995;121:29-33.
51. Söderman ACH, Bagger-Sjoback D, Bergenius J, Langius A. Factors Influencing Quality of Life in Patients with Ménière's Disease, Identified by Multidimensional Approach. *Otology&Neurotology* 2002;23:941-8.
52. Söderman ACH, Bergenius J, Bagger-Sjoback D, Tjell C, Langius A. Patients' Subjective Evaluations of Quality of Life Related to Disease-Specific Symptoms, Sense of Coherence, and Treatment in Ménière's Disease. *Otology&Neurotology* 2001;22:526-33.

## 9. CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Nicolás Pérez Fernández, Lourdes Montes-Jovellar González, María Soledad Boleas Aguirre

### INTRODUCCIÓN

Al abordar este capítulo se deben tener en cuenta los siguientes aspectos fundamentales:

- La historia natural de la enfermedad.
- El concepto de discapacidad y, más en concreto, el de discapacidad vestibular.
- La discapacidad en pacientes con enfermedad de Ménière (EM).
- Qué repercusión tiene este conocimiento.

La historia natural de la EM es descrita en otro capítulo, pero es pertinente reconocer aquí unos hechos básicos que nos ayuden a la comprensión de lo que se va a tratar<sup>1-6</sup>:

- Es una enfermedad que habitualmente se inicia en una edad intermedia de la vida (40-50 años), en un momento en que las expectativas vitales del paciente (personales, familiares, laborales, sociales, etc.) pueden verse más fácilmente truncadas.
- La frecuencia de las crisis disminuye progresivamente, y un paciente que no ha tenido una crisis en el periodo de un año tiene una probabilidad del 70% de no padecerla al siguiente. El 13% de los pacientes tienen 1-2 crisis por año; el 23% tiene 3-12 por año; y el 63% tiene más de una por mes. La frecuencia no varía con la duración de la enfermedad, pero existe correlación en el número de crisis sufridas en un año y el siguiente; esta correlación baja a medida que la distancia en años aumenta.
- La duración de las crisis y su intensidad aumentan con la duración de la enfermedad.
- La enfermedad llega a un *plateau* (aproximadamente pasados nueve años) en el que la frecuencia de las crisis

disminuye: el 50% de los pacientes ya no tienen crisis en el seguimiento, pero en el 25% habían empeorado.

- Al intentar correlacionar la sintomatología clínica con el déficit funcional auditivo o vestibular, se concluye que: a) no hay correlación entre paresia canalicular y umbral tonal (tanto para bajas como altas frecuencias); b) no hay correlación entre número y frecuencia de crisis y paresia canalicular o umbral tonal; c) el mayor número de crisis se da en pacientes con menor paresia canalicular y menor umbral. La percepción que el paciente tiene de la enfermedad, en términos de discapacidad, depende además de las características de la crisis (duración e intensidad), de ciertos rasgos que pueden generar un cierto grado de ansiedad: recurrencia imprevisible e inopinada, y evolución imprecisa por ausencia de patrones de enfermedad<sup>6</sup>.

### LA DISCAPACIDAD VESTIBULAR: MARCO TEÓRICO

Con el objeto de realizar una valoración detallada de la situación clínica de un paciente con una enfermedad crónica, se pueden seguir tres modelos fundamentales: 1) la clasificación internacional de deficiencia, discapacidad y minusvalía; 2) la calidad de vida relacionada con la salud; y 3) utilitario o de años de vida ajustados por calidad. La discapacidad es el aspecto esencial para los pacientes con inestabilidad crónica y se refiere al «impacto que las condiciones crónicas o agudas de la salud tienen sobre el funcionamiento de sistemas corporales específicos y, de forma general, sobre las habilidades de las personas para actuar de la forma necesaria, usual, esperada o personalmente deseada en su medio social»<sup>7</sup>. El trabajo sobre discapacidad propiamente dicha ha generado a su vez nume-

rosos modelos, además del internacional o de la OMS de 1980 (con su modificación de 2001, que aporta una orientación basada en un modelo social y la inclusión de factores medioambientales), como el de Saad Nagi, que valora mucho la interacción del sujeto con el medio (que originó la revisión de la OMS), y el de Verbrugge y Jette<sup>8</sup>. En general, el proceso o la dinámica de la discapacidad tienen que tener en cuenta numerosos factores, entre los que predominan los sociales, pues es la expresión de una limitación emocional (¿se siente el paciente con fuerzas para hacer algo concreto?), funcional (¿puede hacerlo?) o cognitiva (¿sabe hacerlo?), en un contexto social y que para algunos es realmente «la brecha existente entre las capacidades de una persona y las demandas de su entorno físico y social»<sup>7</sup>.

El sujeto puede manifestar ciertos comportamientos que aumenten la probabilidad de que las condiciones crónicas se conviertan en limitaciones y discapacidad (factores de riesgo), y también puede poner en marcha ciertas respuestas que reduzcan o aumenten los cambios (intervenciones y agravantes). Por su parte, en el medio existen factores contextuales que pueden ser facilitadores o agravantes. Esto introduce un nuevo concepto, el de dependencia, que es una medida de la presencia de intervenciones para reducir la discapacidad. Por último, es interesante reconocer la existencia de un grado moderado de coincidencia entre lo que el paciente percibe y lo que el médico cree que el paciente percibe. Al valorarlo así, entendemos que el problema de la medición no se circunscribe a aspectos aislados.

De los cuestionarios existentes, unos son de análisis único de calidad de vida o de discapacidad (DHI, VHQ, VADL, FSL, ABC y CEMPV), otros de síntomas (VSS y EEV) y otros mixtos (VDI, UCLA-DQ, DFI y MD-POSI) (analizan síntomas y calidad de vida o discapacidad). Las limitaciones se miden mediante cuestionarios de funciones físicas, cognitivas y situaciones emocionales. Esto se hace, en parte, con el cuestionario *Dizziness Handicap Inventory* (DHI)<sup>9</sup>. Es un cuestionario «de referencia», pues los ítems son relevantes al contexto de los síntomas, pero con algún problema métrico. La consistencia interna es buena (coeficiente  $\alpha$  de Cronbach  $>0,8$ ), y la reproducibilidad es alta ( $>0,9$ )<sup>9,10</sup>. El problema de este cuestionario radica en su construcción, pues

las dimensiones originales descritas por los autores (emocional, funcional y física) no se corresponden con los resultados del análisis factorial<sup>11</sup>, de tal manera que la información útil es en realidad la puntuación total.

No parece ser de referencia el SF-36, pero sí la versión abreviada del mismo o incluso la segunda versión del SF-12<sup>12</sup>. Consta de 12 ítems, provenientes de las ocho dimensiones del original SF-36, y es de elección cuando se pretende medir la salud física y mental en general con un gran número de pacientes.

Resulta de gran interés conocer el impacto que el vértigo tiene sobre la capacidad del sujeto para realizar actividades cotidianas. Las escalas de Cohen (VADL) apuntan en esta dirección; en general, cuanto mayor es el grado de independencia funcional del paciente, menos limitaciones y restricciones relata<sup>13</sup>. Este cuestionario posee una relación con la prueba de organización sensorial similar a la del DHI (con el cual converge) y es de gran utilidad en el seguimiento de pacientes después de la rehabilitación vestibular<sup>14</sup>. Desafortunadamente, no posee una buena correlación con la intensidad del vértigo y es moderada con la frecuencia ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,04$ ), a pesar de que sus características métricas no son malas: consistencia interna (coeficiente  $\alpha$  de Cronbach  $>0,9$ ) y reproducibilidad alta ( $>0,87$ )<sup>15</sup>.

El *Vertigo Handicap Questionnaire* (VHQ) es un cuestionario de discapacidad vestibular que aporta información (de 22 ítems) que se puede resumir en cuatro factores que explican el 62% de la varianza<sup>16</sup>.

La *Functional Level Scale* (FLS) fue desarrollada por la Academia Americana de ORL para medir el impacto concreto de la EM<sup>17</sup>.

El *Activities-specific Balance Confidence* (ABC) se generó en un inicio para el estudio de pacientes ancianos en riesgo de caída o que ya habían sufrido alguna caída<sup>18</sup>.

El Cuestionario para la Evaluación de la Minusvalía en Patología Vestibular (CEMPV), a pesar de ser de origen español<sup>19</sup>, no posee difusión, debido quizás al desconocimiento de las

características métricas exactas. Ahora bien, las posibilidades de manejo de los datos (grado de minusvalía y cociente de evolución) lo hacen muy próximo a nuestro medio y debería ser un acicate para su mayor uso y difusión.

El *Vertigo Symptom Scale* (VSS) es un cuestionario de síntomas que aporta información relevante de gravedad del vértigo y de ansiedad somática. El 42% de la varianza queda explicada por mediciones de gravedad del vértigo, depresión y síntomas de ansiedad. Es un cuestionario robusto, como demuestra el estudio realizado con su traducción al español en México, que mantiene el resultado del análisis factorial<sup>20</sup>.

La escala *European Evaluation of Vertigo* (EEV) analiza los cinco síntomas mayores del síndrome vestibular: vértigo o ilusión de movimiento, duración, intolerancia al movimiento, síntomas y signos vegetativos e inestabilidad<sup>21</sup>. Utiliza aportaciones tanto del paciente como del médico. La reproducibilidad es buena, excepto para los síntomas neurovegetativos. En pacientes con EM muestra una buena correlación con el número de crisis de vértigo y converge con el FLS.

El cuestionario *Vertigo, Dizziness, Imbalance* (VDI) no sólo mide el grado de discapacidad, sino también la gravedad de los síntomas. De los 175 ítems originales, se pasó a una versión de 36, que se agrupan empíricamente en dos dimensiones: síntomas y calidad de vida<sup>22</sup>. Este cuestionario posee una alta convergencia con el SF-12, pero no queda clara su capacidad para seguir cambios en la situación del paciente.

El cuestionario del vértigo de la Universidad UCLA (UCLA-DQ) es de gran interés para el conocimiento de ciertas características del vértigo (intensidad y frecuencia) y su repercusión en la percepción de calidad de vida, capacidad de trabajo y miedo a que se repitan las crisis<sup>23</sup>. Evidentemente, a mayor gravedad y frecuencia, más limitaciones en actividades cotidianas, peor calidad de vida y más miedo a que se repitan. Al igual que con el DHI, el análisis factorial permitió obtener dos factores: a) frecuencia del vértigo, calidad de vida y miedo a la recurrencia; b) gravedad de la crisis y limitaciones en actividades cotidianas. La puntuación en este cuestionario y la puntuación en el DHI están co-

rrelacionadas, y su información es perfectamente complementaria<sup>11</sup>. La consistencia interna es moderadamente buena (coeficiente  $\alpha$  de Cronbach 0,73-0,82)<sup>10</sup>.

El *Dizzy Factor Inventory* (DFI) presenta 44 ítems, agrupados en tres dimensiones: síntomas, percepción del paciente y nivel de actividad<sup>24</sup>. La consistencia interna es baja (0,7), no ha sido validado ni sus factores han sido analizados de manera estadística.

El *Ménière's Disease Patient-Oriented Severity Index* (MD-POSI) analiza, en su última versión, en 20 ítems cuatro dimensiones: síntomas y estado funcional en crisis, y fuera de la crisis, repercusión de la enfermedad en actividades cotidianas y en su trabajo<sup>25</sup>. Aunque tiene una buena validez discriminante, la validez estructural (reproducibilidad, consistencia, etc.) no es muy conocida y falta un buen análisis factorial.

Es preciso tener en cuenta que los cuestionarios antes mencionados requieren que los síntomas estén presentes o sean constantes durante un periodo largo de tiempo. Así pues, son de gran utilidad en el estudio o análisis de la inestabilidad crónica. En la EM puede ser más útil llevar un diario en el que, siguiendo una escala predeterminada, se hace mención al grado de ansiedad, estrés, inestabilidad y vértigo<sup>26</sup>.

## LA DISCAPACIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

El impacto de la enfermedad en la discapacidad se puede medir síntoma a síntoma<sup>27</sup>. En general, hay un reparto equitativo de afectación, de tal manera que el número de pacientes que no se sienten discapacitados o que tienen una percepción leve, moderada o grave es similar tanto en términos de discapacidad auditiva como vestibular o asociada al acúfeno<sup>28</sup>. A partir de la información obtenida con la escala SF-12, se puede afirmar que el vértigo impacta más en cuestiones de índole física, y la hipoacusia y el acúfeno en cuestiones de índole emocional, psíquico y social<sup>29</sup>.

Lo que subyace a la sensación de peor calidad de vida es la gravedad o intensidad de las crisis de vértigo<sup>30,31</sup>. Más

concretamente, la naturaleza impredecible de las mismas, que lleva al paciente a una situación frustrante de discapacidad anticipativa, procurando evitar las situaciones potencialmente problemáticas o comprometidas.

¿Cómo afecta todo esto al paciente? De acuerdo a los estudios que utilizan mediciones globales de calidad de vida (SF-36), resulta más discapacitante el componente emocional que el físico<sup>28</sup>.

El grado de discapacidad no es exactamente el mismo entre varones y mujeres con EM. En las mujeres, las crisis de vértigo son más intensas (escalas UCLA-DQ y VHQ), bien por una mayor incidencia de ansiedad somática siguiendo un mecanismo de hiperventilación-descompensación, bien por un mecanismo dependiente de cambios hormonales similares a los implicados en las migrañas. En cuanto a los factores de discapacidad, el componente emocional y el físico son los que más aportan a la diferencia con los resultados de los varones.

Para entender la relación gravedad del vértigo y calidad de vida es necesario reconocer la gravedad intrínseca de la crisis de vértigo; si bien la mayor gravedad del vértigo asocia peor calidad de vida<sup>30</sup>, aquélla no discrimina quién va a responder al tratamiento médico del que va a precisar una intervención. Esto tiene que ver con el número o frecuencia de las crisis de vértigo<sup>14</sup>. En resumen, los pacientes tratados con gentamicina intratimpánica (con mayor número de crisis de vértigo) se sienten más discapacitados en los dominios emocional y funcional; tienen una sensación de frustración intensa, sentimientos depresivos e importantes y significativos cambios en su régimen de vida, descanso y relación social<sup>32</sup>.

Una fuente nada despreciable de discapacidad, que crea grandes problemas a los pacientes, es la excesiva o abigarrada información visual. La existencia de síntomas vestibulares inducidos por la estimulación visual, más o menos compleja, es una realidad que ha sido caracterizada recientemente. Se describe entre pacientes que han sufrido algún episodio de vértigo en el contexto de una enfermedad vestibular y que de manera idiosincrásica son

dependientes visuales<sup>33</sup>, y como estrategia postural adquirida después de la neurectomía vestibular en pacientes con EM<sup>34</sup>. Casi el 15% de estos pacientes sufren un deterioro clínico evidente cuando en una situación intercrítica se exponen a un entorno visual agresivo, percibiendo inestabilidad o mareo, que en el 4% incluso provoca crisis de vértigo<sup>35</sup>. Los pacientes mencionaron como causante de este hecho una o más de las siguientes situaciones: deambular por sitios iluminados artificialmente en entornos visualmente muy estructurados (pasillos de supermercados, grandes centros comerciales), observar el tráfico rodado desplazándose hacia o desde el paciente (durante la conducción) y desde el campo periférico (durante la espera para cruzar un paso de peatones o un transporte público), desplazarse sobre escaleras mecánicas y la apertura-cierre de puertas automáticas. Esta situación es fácilmente detectable en la anamnesis y en las respuestas a ciertos ítems del DHI que coinciden con los extractados y que conforman la subescala o dominio visuovestibular<sup>11</sup>.

Un aspecto muy relevante es la evolución de la discapacidad del paciente después de seguir un tratamiento determinado. Uno de los primeros trabajos no encontró diferencia en el DHI entre pacientes que habían seguido un tratamiento basado en el control de la dieta y diuréticos frente a otros intervenidos quirúrgicamente. A partir de entonces, la utilización de estos cuestionarios se ha generalizado y es una manera común de valorar los resultados trascendiendo el mero hecho de la reducción o desaparición de las crisis de vértigo. De esta manera, se aporta una información complementaria muy útil en el seguimiento de estos pacientes, que no debe circunscribirse a valorar aisladamente la eliminación de las crisis de vértigo. En pacientes tratados con gentamicina intratimpánica, se logra un control del vértigo (desaparición completa de las crisis) en el 81% de los pacientes con un seguimiento a largo plazo (>5 años), pero en un 15% de ellos no se produce una reducción significativa del nivel de discapacidad medido con el DHI y el UCLA-DQ. Estos pacientes relatan una cierta sensación de inestabilidad (no vértigo) y son pacientes que puntuaban en el FLS antes del tratamiento por encima del 5<sup>36</sup>.

## REPERCUSIONES DE ESTE CONOCIMIENTO

- El tratamiento de la EM no sólo debe dirigirse a controlar los síntomas característicos, sino que también debe incluir los efectos emocionales que la acompañan: sistemas de apoyo familiar, grupos de apoyo social, etc.
- La medición de la calidad de vida y la discapacidad ofrecen un valor añadido al estudio diagnóstico y seguimiento de los pacientes con vértigo en general y con EM en particular. No son aspectos que se puedan «deducir» simplemente de la gravedad de los síntomas y mucho menos de los resultados en las pruebas vestibulares.
- En un cuestionario se debe valorar cuidadosamente el diseño y la realización, la validación, el estudio factorial y las dimensiones que posee, la consistencia interna y la reproducibilidad, la validez estructural, la capacidad de discriminar fases, estadios o respuesta al tratamiento, y la convergencia con otros cuestionarios. Desde el punto de vista métrico, el VDI parece ser el mejor.
- Correlaciones entre escalas. Al analizar resultados, es preciso reconocer que ciertos aspectos de los cuestionarios son redundantes o a veces complementarios. En general, podemos decir que la clásica FLS de la AAO-HNS es más bien una escala de dimensión física, pero no psicosocial ni emocional. En el DHI, el valor total se correlaciona moderadamente ( $r = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ) con el valor total compuesto de la prueba de organización sensorial (SOT) de la posturografía dinámica, pero en absoluto con parámetros de la prueba calórica ni rotatoria<sup>9</sup>.
- Las respuestas de los pacientes deben analizarse de manera crítica, intentando romper la brecha entre paciente y médico, y aportando el punto de vista de ambos, que no necesariamente son coincidentes.
- El estudio de la discapacidad debe reflejar las características familiares, laborales, sociales y de ocio del paciente.
- El análisis de la discapacidad debe centrarse en aspectos relevantes de la historia clínica del paciente, concretamente las características de su enfermedad. De esto se deduce que la descripción diaria de la situación aporta mayor información. La tecnología informática debe apoyar esta utilización, como ocurre con la diabetes, la hipertensión arterial, las migrañas, etc.

## BIBLIOGRAFÍA

1. da Costa SS, de Sousa LC, Piza MR. Ménière's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:455-95.
2. Tsutsumi T, Kobayashi M, Koda H, Kitamura K. Clinical characteristics of audio-vestibular impairment in Ménière's disease: does vestibular function deteriorate in accordance with cochlear function? *Acta Otolaryngol* 2003;123:396-400.
3. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
4. Soto A, Labella T, Santos S, et al. The usefulness of computerized dynamic posturography for the study of equilibrium in patients with Ménière's disease: correlation with clinical and audiological data. *Hearing Res* 2004;196:26-32.
5. Pérez Garrigues H, López Escámez JA, Pérez P, et al. Time course of episodes of definitive vértigo in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1149-54.
6. Yardley L, Verschuur C, Masson E, Luxon L, Haacke N. Somatic and psychological factors contributing to handicap in people with vertigo. *Br J Audiol* 1992;26:283-90.
7. Puga González MD, Abellán García A. El proceso de discapacidad. Un análisis de la Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud. Alcobendas: Fundación Pfizer; 2004. p. 216.
8. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med* 1994;38:1-14.
9. Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1990;116:424-7.
10. Pérez N, Garmendia I, Martín E, García-Tapia R. Adaptación cultural de dos cuestionarios de medida de la salud en pacientes con vértigo. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000;51:572-80.
11. Pérez N, Garmendia I, García-Granero M, Martín E, García-Tapia R. Factor analysis and correlation between Dizziness Handicap Inventory and Dizziness Characteristics and Impact on Quality of Life Scales. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)* 2001;545:145-54.
12. Vilaguta G, Ferrera M, Rajmilb L, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit* 2005;19:135-50.
13. Cohen HS, Kimball KT. Development of the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:881-7.
14. Cohen HS, Kimball KT. Increased independence and decreased vertigo after vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:60-70.
15. Cohen HS, Kimball KT, Adams AD. Application of the Vestibular Disorders Activities of Daily Living Scale. *Laryngoscope* 2000;110:1204-9.
16. Yardley L, Putman J. Quantitative analysis of factors contributing to handicap and distress in vertiginous patients: a questionnaire study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1992;17:231-6.
17. Committee on Hearing and Equilibrium: Guidelines for diagnosing the evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
18. Whitney SL, Hudak MT, Marchetti GF. The activities-specific balance confidence scale and the dizziness handicap inventory: a comparison. *J Vestib Res* 1999;9:253-9.
19. Pardal Refoyo JL. Cuestionario para la evaluación de la minusvalía en patología vestibular: modelo, aplicación y utilidad. *ORL Dips* 1997;24:53-8.
20. Yardley L, Medina SM, Jurado CS, Morales TP, Martínez RA, Villegas HE. Relationship between physical and psychosocial dysfunction in Mexican patients with vertigo: a cross-cultural validation of the vertigo symptom scale. *J Psychosom Res* 1999;46:63-74.
21. Mègnigbèto CA, Sauvage JP, Launois R. The European Evaluation of Vertigo (EEV) scale: a clinical validation study] *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001;122:95-102.
22. Prieto L, Santed R, Cobo E, Alonso J. A new measure for assessing the health-related quality of life of patients with vertigo, dizziness or imbalance: the VDI questionnaire. *Qual Life Res* 1999;8:131-9.
23. Honrubia V, Bell TS, Harris M, Baloh RW, Fisher LM. Quantitative evaluation of dizziness characteristics and impact on quality of life. *Am J Otol* 1996;17:595-602.
24. Hazlett RL, Tusa RJ, Waranch HR. Development of an inventory for dizziness and related factors. *J Behav Med* 1996;19:73-85.
25. Murphy MP, Gates GA. Measuring the effects of Ménière 's disease: results of the Patient-Oriented Severity Index (MD POSI) version 1. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:331-7.
26. Green JD Jr, Verrall A, Gates GA. Quality of life instruments in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007;117:1622-8.
27. Pérez-Garrigues H, Kuessner D, Benecke H. Patient baseline characteristics in an open-label multinational study of betahistine in recurrent peripheral vestibular vertigo: the OSVaLD study. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2753-61.
28. Kinney SE, Sandridge SA, Newman CW. Long-term effects of Ménière's disease on hearing and quality of life. *Am J Otol* 1997;18:67-73.
29. Söderman AC, Bagger-Sjöbäck D, Bergenius J, Langius A. Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol* 2002;23:941-8.
30. Yardley L, Dibb B, Osborne G. Factors associated with quality of life in Ménière 's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:436-41.

31. Cohen H, Ewell LR, Jenkins HA. Disability in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:29-33.
32. Sánchez Ferrándiz N. Factores implicados en la toma de decisión para la indicación de dos modalidades terapéuticas (tratamiento médico o gentamicina intratimpánica) en pacientes con enfermedad de Ménière. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra; 2006.
33. Bronstein AM. Visual vertigo syndrome: clinical and posturography findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:472-6.
34. Lacour M, Bathelemy J, Borel L, et al. Sensory strategies in human postural control before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 1997;115:300-10.
35. Rama-López JJ, Pérez-Fernández N. Caracterización de la influencia del factor visual en los pacientes con alteraciones del equilibrio. *Rev Neurol* 2004;39:513-6.
36. Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Guillén-Grima F, Pérez N. Long-term disability of class A patients with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope* 2007;117:1474-81.







# Parte 3

## Diagnóstico de la enfermedad de Ménière

Coordinador:  
Nicolás Pérez Fernández



## 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. BASES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Rafael Barona de Guzmán

*«Estoy seguro de que aquí, como en todo tratamiento de estos pacientes, el médico ve una mejoría cuando aplica el método en el que cree, tanto si se trata de combatir la retención de agua y sodio como de utilizar fármacos antialérgicos, gafas graduadas, apoyo psiquiátrico, algún tipo de operación de corto circuito o cualquier otra de las numerosas posibilidades.»*

Jongkees 1971<sup>1</sup>

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la enfermedad de Ménière (EM) es fundamentalmente clínico: 1) hipoacusia neurosensorial que habitualmente comienza afectando a las bajas frecuencias y es fluctuante en los primeros estadios de la enfermedad; 2) crisis recurrentes de vértigo de características típicamente periféricas; 3) acúfenos; 4) sensación de plenitud o taponamiento ótico. A pesar de ser una clínica tan característica, su diagnóstico puede constituir un reto debido a que numerosos pacientes acuden al médico presentando una sintomatología incompleta. Dado el carácter errático y caprichoso de la enfermedad, los criterios para su diagnóstico deben ser estrictos. El hidrops endolinfático (HE) constituye la base fisiopatológica de la EM y puede asociarse a procesos infecciosos, metabólicos, inmunes, traumáticos, etc. Ahora bien, por definición, la EM es la forma idiopática del HE y sólo cuando la etiología es conocida se habla de síndrome de Ménière<sup>2</sup>.

A continuación se detallan con precisión los elementos clínicos de esta enfermedad:

- **Hipoacusia.** Debe ser de tipo neurosensorial, fluctuante y reversible al principio, generalmente unilateral, progresiva y asociada al acúfeno. Conforme evoluciona la enfermedad, afecta a todas las frecuencias y se hace irreversible. Se acompaña de todas las características audiométricas endococleares y, por tanto, de la intolerancia al sonido y el reclutamiento. Para determinar o referir el grado de hipoacusia, se realiza la media de los umbrales obtenidos en las frecuencias 0,5, 1, 2 y 3 kHz, o umbral tonal medio (UTM) audiométrico. Se estabiliza a los 8-10 años del comienzo de la enfermedad, llegando a ser moderada-grave en la mayor parte de los pacientes. La pérdida auditiva debe ser siempre documentada audiométricamente<sup>3</sup>.
- **Acúfenos unilaterales y sensación de plenitud o presión ótica.** Para hacer el diagnóstico, los acúfenos y la sensación de plenitud ótica deben estar presentes en el lado afecto. Generalmente evolucionan de forma paralela a la hipoacusia.
- **Vértigo.** Crisis bien definidas de vértigo espontáneo y recurrente de características vestibulares periféricas, con agravamiento momentáneo de los signos cocleares: hipoacusia y acúfeno. Los episodios de vértigo rotatorio duran más de 20 minutos (generalmente varias horas), postran al paciente y van acompañados de reacción neurovegetativa intensa: palidez, sudoración fría, náuseas y generalmente vómitos; la crisis da paso a una sensación de inestabilidad a veces muy importante. Durante la crisis se suele observar un nistagmo horizonto-rotatorio. En los periodos entre las crisis, intercrisis, pueden aparecer episodios no bien definidos, como

síntomas de intolerancia al movimiento, vértigo posicional, vértigo asociado a movimientos de la cabeza y *drop attacks*, que no se consideran para el diagnóstico. No existen síntomas neurológicos ni secuelas tras las crisis. Con estos criterios no se puede dar el diagnóstico de la EM tras una primera y única crisis; solamente cuando, pasado el tiempo, se repiten los episodios críticos antes definidos se es capaz de formular el diagnóstico. Al principio afectan de forma dramática a la vida del paciente, alterando su modo de vida, pero poco a poco tienden a disminuir en frecuencia e intensidad. Por tanto, es la evolución la que permite clasificar la enfermedad según su gravedad.

Un importante esfuerzo con el fin de establecer criterios diagnósticos y asegurar una definición uniforme del proceso lo constituye la guía del *Committee on Hearing and Equilibrium* de la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS), cuya versión más reciente es la de 1995<sup>3</sup>. La guía está basada en la historia clínica, si bien es necesaria la realización de varias pruebas con el fin de excluir otras posibles etiologías y poder afirmar el carácter idiopático de la enfermedad. La clasificación, realizada con el fin de facilitar el diagnóstico de la enfermedad, es sencilla de aplicar y fácilmente reproducible: enfermedad cierta, definida, posible y probable (tabla 1), aunque presenta algunos puntos claramente mejorables:

- La categoría de «probable EM» es rara vez utilizada, ya que, tras una adecuada historia clínica, no es infre-

cuenta que tengamos que reclasificar a los pacientes en «EM definida» porque han sufrido alguna otra crisis vertiginosa.

- En el grupo de «posible EM» es más frecuente encontrar pacientes con sintomatología coclear aislada<sup>4</sup> que con sintomatología vestibular aislada. En este apartado es importante destacar que «otras causas deben ser excluidas», aunque sabemos la capacidad limitada para realizar algunos diagnósticos, como el de enfermedad autoinmune.
- En la clasificación de esta misma organización en 1972 se describieron tres subtipos que en la actual se han excluido: EM coclear, EM vestibular y EM bilateral<sup>5</sup>. A pesar de ello, ésta todavía hoy en día es una nomenclatura frecuentemente utilizada en la clínica diaria.
- En las categorías de 1995, el *Committee on Hearing and Equilibrium* rechaza crear un sistema de estadiaje de la EM en el que se valoren tanto las alteraciones vestibulares como las auditivas y demás sintomatologías, por considerar que podría ser demasiado subjetivo o ambiguo. Dado que la pérdida auditiva es la variable más objetiva y en general bien relacionada con la evolución de la enfermedad, el comité decidió graduar la enfermedad atendiendo únicamente al grado de pérdida auditiva. Por tanto, el grado de gravedad de la EM se valora a través del grado de hipoacusia, que se calcula como la media de los umbrales obtenidos en las frecuencias 0,5, 1, 2 y 3 kHz en la peor audiometría realizada por el paciente (tabla 2). Aunque esta forma de graduar la EM es simple, reproducible y fácil de aplicar, es evidente que

Criterios diagnósticos para la enfermedad de Ménière (*Committee on Hearing and Equilibrium, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1995*)

Tabla 1

EM posible	Vértigo episódico sin hipoacusia Hipoacusia neurosensorial, fluctuante o fija, con inestabilidad pero sin crisis evidentes Exclusión de otras causas
EM probable	Un episodio de vértigo Hipoacusia audiométricamente documentada en al menos una ocasión Acúfeno o presión ótica
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
EM cierta	Enfermedad definida con confirmación histológica

es artificial; no sólo no se valoran síntomas tan importantes como el vértigo, la inestabilidad, la presión ótica o los acúfenos, sino que, además, la separación de los cuatro grupos de hipoacusia es aleatoria, no incluye algo tan importante como es la discriminación auditiva del paciente y puede no estar en relación con el estado clínico del enfermo.

Existen otras escalas para valorar la certeza de que se trata de una EM y determinar tanto el diagnóstico como el estadio en que se encuentra la enfermedad: Gibson<sup>6</sup>, Arenberg<sup>7</sup>, Shea<sup>8</sup> y Stahle<sup>9</sup>. En general han tenido poco éxito: unas por demasiado sencillas (aportan poco a las normas de la AAO-HNS), como las de Andrews<sup>10</sup> y Filipo<sup>11</sup>, y otras por demasiado complejas<sup>9</sup> o porque es necesario utilizar pruebas no realizadas habitualmente o no disponibles en la mayoría de las consultas, como es el test del glicerol o la electrococleografía<sup>7,8</sup>. Aunque es evidente que se necesita una escala mejor que valore la gravedad de la enfermedad, en la actualidad y a pesar de sus limitaciones, la propuesta de la AAO-HNS es la más fácil de aplicar.

**BASES PARA EL SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD**

Valorar la evolución de la enfermedad y realizar un correcto seguimiento de la misma no es fácil por la propia historia natural de la enfermedad, que es «caprichosa, imprevisible, misteriosa e irracional»<sup>12</sup>, y por la imprecisión terapéutica, que es muy discutida para todos los tratamientos y modalidades terapéuticas.

Umbral tonal medio audiométrico (PTA)	Estadio
<25	1
26-40	2
41-70	3
>70	4

Umbral tonal medio (PTA) en dB obtenido en las frecuencias 0,5, 1, 2 y 3 kHz. La audiometría de la que se obtiene el umbral tonal medio será la peor de las realizadas en los seis meses previos al inicio de cualquier tratamiento que se quiera valorar. Se considera una modificación significativa de la audición cuando el PTA mejora en 10 o más dB, o el porcentaje de discriminación mejora un 15%.

Tabla 2

Cuando se revisan los numerosos artículos referentes a los diferentes tipos de tratamientos, médicos y quirúrgicos, sigue siendo actual el comentario de Torok acerca de que en muchas de las publicaciones se expresaba el mismo resultado: aproximadamente el 70% de los pacientes se dan por «mejorados». Este término se aplica habitualmente al síntoma vértigo o mareo, siendo en muchas de las comunicaciones resultados puramente subjetivos: mejoría de la sensación de taponamiento, acúfeno menos molesto y mareo sustancialmente mejorado<sup>13</sup>.

Si se quiere evitar la subjetividad que implica la frase de Jongkees con la que comenzábamos este capítulo, es necesario conseguir un sistema de clasificación, seguimiento y control de la evolución de forma estandarizada. Se han propuesto diversos sistemas de estadiaje, escalas clínicas y clasificaciones de la EM<sup>6-11</sup>, sin que exista un sistema «estándar». Esto ha dificultado bastante la comparación de los resultados de los diferentes tratamientos propuestos por cada uno de los autores.

Se ha insistido mucho en la importancia de informar de los resultados terapéuticos de una manera uniforme, sencilla y que pueda ser fácilmente utilizada en la clínica diaria. Pero, sin duda, sigue siendo un reto crear una clasificación y un estadiaje de la enfermedad que incorpore tanto factores fisiopatológicos como variables clínicas<sup>12</sup>. La más conocida es la propuesta por el *Committee on Hearing and Equilibrium* de la AAO-HNS en 1995<sup>3</sup>. Este sistema considera de forma separada tres elementos: frecuencia de las crisis, grado de hipoausia y grado de incapacidad:

- **Frecuencia de las crisis o control del vértigo.** Con el fin de mejorar la valoración de la evolución del vértigo, la AAO-HNS modifica en 1985<sup>14</sup> y mantiene en 1995<sup>3</sup> los criterios dados en 1972<sup>5</sup>, y considera que valorar la frecuencia de las crisis de vértigo da una idea razonable de la gravedad del proceso. Tiene como fundamento que el seguimiento se debe hacer al menos dos años después de haber iniciado o realizado una acción terapéutica precisa. Las variables en esta fórmula son:
  - IV: índice vestibular.
  - NC<sub>POST</sub>: número de crisis en los meses 18-24 tras el inicio del tratamiento.

- $NC_{PRE}$ : número de crisis en los seis meses previos al inicio del tratamiento.

$$IV = \left( \frac{NC_{POST}}{NC_{PRE}} \right) \cdot 100$$

Esta fórmula permite apreciar las variaciones acaecidas en la historia de la enfermedad, 24 meses como mínimo después del inicio del tratamiento. La cifra obtenida (IV) proporciona un dato en cifras que permite clasificar los resultados del tratamiento en cinco categorías (tabla 3), a la que se añade una sexta en caso de que se haya tenido que modificar el tratamiento. Crea, al menos, un índice objetivo en la valoración de un proceso de evolución tan variable y fluctuante como es la EM. Es un primer paso, pero limitado, ya que todavía tiene importantes limitaciones o lagunas:

- Es necesaria una importante colaboración por parte del paciente para mantener el control del mismo durante dos años.
- No es una información inmediata ni evidente, ya que puede igualar sujetos en muy diferentes condiciones.
- El criterio para valorar la gravedad del vértigo es únicamente el número de crisis: no valora la gravedad de las mismas. Es evidente que no tener en cuenta la gravedad de las crisis es una importante laguna, ya que tener pocas crisis pero graves puede ser peor que el hecho de que sean más numerosas pero de menor intensidad.
- **Grado de hipoacusia.** La AAO-HNS determina los criterios para valorar los cambios de audición que se producen tras un determinado tratamiento. La comparación debe realizarse entre **los dos peores** resultados audiométricos, establecidos a partir del promedio de los um-

brales obtenidos a 0,5, 1, 2 y 3 kHz en los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento y los 18 y 24 meses después del tratamiento. Una variación igual o menor a 10 dB en las frecuencias conversacionales o del 15% en la discriminación no se consideran un cambio significativo; por el contrario, un cambio de más 10 dB en las frecuencias conversacionales o del 15% en la discriminación constituyen una mejoría, y una pérdida de 10 dB o más en las frecuencias conversacionales o del 15% en la discriminación es un empeoramiento de la audición.

- **Grado de incapacidad. Déficit funcional-incapacidad.** Permite una comparación clínica antes y después del tratamiento, útil para apreciar los efectos de cualquier tratamiento sobre las repercusiones de la enfermedad en las actividades de la vida diaria del paciente y en la percepción de la calidad de vida. En 1972, la AAO-HNS<sup>5</sup> creó una escala de valoración de la incapacidad provocada por la EM. Esta escala se vio que era claramente insuficiente, ya que valoraba sólo aspectos de tipo laboral (tabla 4). En 1985<sup>14</sup> fue sustituida por una escala de valoración funcional de las actividades diarias de seis puntos (tabla 5), que relaciona el estado del paciente en relación con el ambiente y las limitaciones funcionales que provoca la enfermedad en la realización de las actividades diarias. En la mayoría de los casos la EM es unilateral al comienzo, pero con el tiempo se pueden desarrollar síntomas en el oído contralateral en el 30-50% de los casos según las series consultadas; esta cifra depende de los criterios diagnósticos utilizados y del tiempo de seguimiento<sup>15-18</sup>. Un gran número de pacientes desarrollan la enfermedad en el segundo oído en menos de seis meses desde el diagnóstico, mientras que en otros la bilateralidad aparece varios años después. En general, el gru-

El índice vestibular (IV) para la valoración del resultado del tratamiento

IV	Clase	Significado
0	A	Control efectivo de la enfermedad: ausencia total de crisis
1-40	B	Control significativo
41-80	C	Control limitado
81-120	D	Control no significativo
>120	E	Agravamiento
<b>Cambio terapéutico</b>	F	

Tabla 3

0	No incapacidad
1	Incapacidad de grado medio: con vértigos intermitentes o inestabilidad continua, que impide el trabajo en situaciones de riesgo
2	Incapacidad moderada: con vértigos intermitentes o inestabilidad continua, de forma que el paciente sólo puede trabajar en oficios sedentarios
3	Incapacidad grave: los síntomas son tan graves que el paciente no puede trabajar

Tabla 4

1	El vértigo no afecta en nada a mi vida
2	Cuando tengo vértigo, debo cesar en la actividad que realizo en ese momento, pero luego puedo continuar normalmente. No me obliga a cambiar mis planes o actividades
3	Cuando tengo vértigo, debo cesar en la actividad que realizo en ese momento, pero luego puedo continuar normalmente aunque me obliga a cambiar algunos planes o actividades
4	Puedo realizar mi vida habitual, pero para ello tengo que realizar un gran esfuerzo. Constantemente tengo que ajustar mis actividades
5	No puedo trabajar, conducir ni mantener a mi familia. Soy incapaz de realizar la mayoría de mis actividades; incluso tengo limitaciones para realizar actividades esenciales. Estoy incapacitado
6	Estoy de baja laboral al menos durante un año o recibo una compensación económica por mi enfermedad

Tabla 5

po de pacientes con enfermedad bilateral es más joven que el de unilaterales, por lo que, cuanto más joven es el paciente, el seguimiento de la enfermedad debe ser más detallado, con el fin de diagnosticar precozmente la bilateralidad.

En resumen, cuando se realiza el diagnóstico de EM, el paciente debe ser encuadrado en uno de estos grupos: en-

fermedad posible, probable o definida, informando del estado de su audición (grados 1 a 4) y de si el proceso es uni o bilateral. Tras realizar un tratamiento, el resultado debe ser evaluado según el número de crisis de vértigo (grupos A a F), señalando si la audición ha mejorado, ha permanecido igual o ha empeorado. El grado de déficit funcional y el grado de incapacidad en el terreno laboral aportan información complementaria más realista.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Jongkees LBW. Some remarks on the patients suffering from Ménière's disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1971;75:374-8.
2. Cass SP. Staging and outcomes for Ménière's disease. En: Harris JP (ed.). *Ménière's disease*. The Netherlands: Kluger Publications; 1999;311-28.
3. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Head and Neck Surg* 1995;3:181-5.
4. Vrabec JT, Simon LM, Coker NJ. Survey of Ménière's disease in a subspecialty referral practice. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:213-7.
5. Committee on Hearing and Equilibrium: Ménière's disease criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:1462-3.
6. Gibson WPR. The ten point score for the clinical diagnosis of Ménière's disease. En: Kaufman Arenberg I (ed.). *Inner Ear surgery*. Amsterdam/New York: Kluger Publ; 1992. p. 109-13.
7. Arenberg IK, Micalco LL. Inner ear disease typing for Ménière's disease with audiometric and electrocochleographic correlates. En: Höhmann D (ed.). *EcoG, OAE and intraoperative monitoring: Proceedings of the First International Conference, Würzburg, Germany, September 20-24, 1992*. Amsterdam/New York: Klugler Publ; 1993. p. 131-2.
8. Shea JJ. Classification of Ménière's disease. *Am J Otol* 1993;14:224-9.
9. Stalhe J, Arenberg IK, Goldman G. Staging Ménière's disease: description of a vertigo-disability profile. *Am J Otol* 1981;2:357-64.
10. Andrews JC, Honrubia V. Ménière's disease. En: Baloh RW et al. (eds.). *Disorders of the vestibular System*. New York/Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 300-17.
11. Filipo R, Barbara M. Natural history of Ménière's disease: staging the patients or their symptoms? *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1997;526:10-3.
12. Tran Ba Huy P, Brette MD, Chic M. Maladie de Ménière. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Oto-rhino-laryngologie* 1989;20:205A-10.
13. Goodhill V, Harris I. Vértigo periférico, laberintitis y enfermedad de Ménière. En: Goodhill V (ed.). *El oído: enfermedades Sordera y vértigo*. Barcelona: Salvat Editores; 1985. p. 537-56.
14. Committee on Hearing and Equilibrium: Ménière's disease criterias for diagnosis and evaluation of therapyfor reporting. *AAO-HNS Bull* 1985;5:6-7.
15. Greven AJ, Oosterveld WJ. The contralateral ear in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 1975;101:608-12.
16. Green JD Jr, Blue DJ, Harner SG. Longitudinal follow-up of patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:783-8.
17. Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J, Wanamaker H. Bilateral Ménière's disease in surgical versus non surgical patients. *Am J Otolaryngol* 1991;12:336-40.
18. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner K. Ménière's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-61.

## 2. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. LA EXPLORACIÓN CLÍNICA

Nicolás Pérez Fernández, Carlos Gimeno Vilar

### INTRODUCCIÓN

La exploración clínica del paciente con enfermedad de Ménière (EM) es un paso ineludible que es obligatorio hacer. Esto es así no sólo porque no precisa de una tecnología compleja, sino porque es muy informativa. Puede ser todo lo completa y amplia que queramos; ahora bien, hay unos signos básicos que son obligados para la valoración funcional, otros que pueden explicar una evolución tórpida o atípica, y otros que deben explorarse a la luz de los síntomas que el paciente refiere. En el 45% de los pacientes, los resultados de la exploración clínica son normales y en el resto hay una gran variedad de hallazgos<sup>1</sup>.

### SIGNOS OCULOMOTORES BÁSICOS

#### Nistagmo espontáneo

Debe realizarse con y sin gafas de Frenzel (o cualquier otro método de anulación de la fijación visual), y se debe anotar la dirección (horizontal, vertical, horizonte-rotatorio) y el sentido en el que bate la componente rápida (derecho, izquierdo, hacia arriba, abajo, horario o antihorario). A continuación se determina la influencia que tienen el cambio de posición de la mirada y el cambio de posición cefálica en el nistagmo. Las características topográficas (central/periférico) son fácilmente reconocidas y en pacientes con EM este tipo de nistagmo casi siempre será de tipo periférico; aunque no tiene valor localizador en cuanto al lado de la lesión (derecho/izquierdo), en el momento de la exploración es posible que sepamos ya el lado de la enfermedad o el más activo.

Así pues, ¿qué indica un nistagmo espontáneo? De por sí, una falta de simetría en el tono (nivel de descarga estática) en ambos núcleos vestibulares. Por tanto, partiendo de que un laberinto es el problemático, que es hipoactivo (nistagmo hacia el lado sano o parético) o que es hiperactivo (nistagmo hacia el lado enfermo o irritativo). En este momento es de crucial importancia saber cuándo ocurrió la última crisis sufrida por el paciente. Esto es así porque en crisis podemos observar un nistagmo espontáneo que cambia de dirección y porque la crisis desencadena un complejo proceso de adaptación-habituación que se traduce en una exploración específica.

En crisis se observan varias fases de acuerdo a la dirección del nistagmo espontáneo, que suele ser tan intenso que casi no precisa de gafas de Frenzel. Hay una primera fase de nistagmo irritativo, seguida de una segunda fase de nistagmo parético y de una tercera fase de nistagmo irritativo nuevamente. El significado y la duración de cada fase son hipotéticos: 1) el primer nistagmo irritativo es debido a la acción despolarizante del potasio que «intoxica» la perilinfa (ruptura membranosa) y no dura más de 1-2 minutos; 2) el nistagmo parético tiene que ver con la disfunción neural que genera el exceso de potasio y puede durar 20-30 minutos; 3) la tercera es debida a un proceso de adaptación rápida a la fase anterior (nistagmo hacia el lado contrario y, por tanto, irritativo), que resulta superfluo una vez que el laberinto, la periferia, se recupera funcionalmente, y es de duración imprecisa hasta varios días<sup>2</sup>.

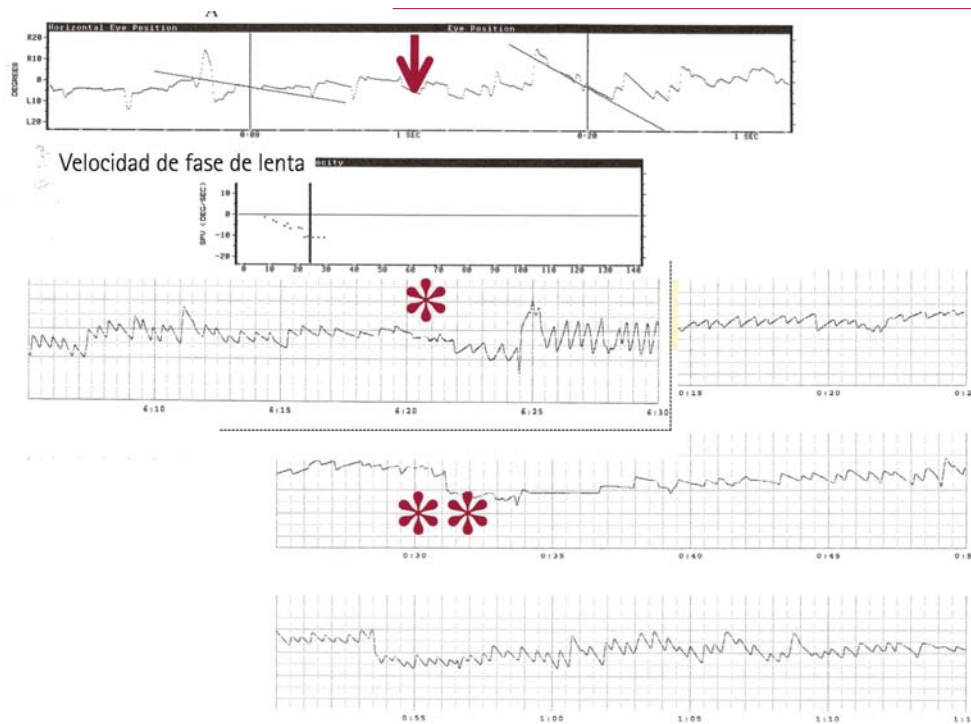
Otros autores han encontrado sólo dos fases: una inicial parética, seguida de una segunda irritativa, cuya explicación es similar a la de las fases 2 y 3 de la forma trifásica<sup>3</sup>. Para

esta forma también se han invocado causas mecánicas<sup>4</sup>: durante la fase inicial de la crisis se produce un aumento de la presión endolinfática que aumenta la sección en la ampolla y un desplazamiento utriculífugo de la cúpula; la segunda fase sería también de recuperación (figura 1). Es necesario hacer notar la existencia de discrepancias entre la experimentación animal y la interpretación de resultados en el ser humano: no suele haber nistagmo de recuperación (última fase) en el animal de experimentación, la intoxicación de la perilinfa con potasio puede producir sólo una fase paralítica, etc.

### Maniobra óculo-cefálica

Conocida como maniobra de Halmagyi, se debe recalcar que su valor en la exploración del paciente con alteraciones del equilibrio es capital y fue popularizado por dicho autor<sup>5</sup>. Se

aplican pequeños movimientos de alta aceleración a la cabeza hacia un lado, pidiendo al paciente que mantenga la vista al frente, fija en un punto cercano. En condiciones normales, esto provoca un estímulo vestibular (corriente endolinfática de inercia de tipo ampulípeto o excitador en el canal semicircular horizontal del oído hacia el que movemos la cabeza) y un reflejo vestibulo-oculomotor compensador que lleva al ojo en dirección contraria. El resultado final que podemos apreciar es que el ojo permanece inmóvil en el espacio independientemente del desplazamiento de la cabeza/órbita. En caso de una lesión vestibular periférica unilateral, el reflejo es incompleto o no proporcionado al grado de desplazamiento cefálico, motivo por el que tiene que generar uno o varios movimientos sacádicos en sentido contrario al del movimiento de la cabeza para mantener fija la vista en el punto pedido.



Paciente diagnosticada de una EM de oído derecho. Al iniciar las pruebas rotatorias mientras se realiza la calibración (A) se desencadena un nistagmo espontáneo derecho (irritativo) que llega a tener una velocidad de fase lenta máxima de  $12,5^{\circ} \text{ s}^{-1}$ ; la paciente refiere encontrarse algo mareada, pero consiente en seguir la prueba. La siguiente estimulación es la prueba sinusoidal armónica ( $0,01 \text{ Hz}$ , velocidad máxima  $50^{\circ} \text{ s}^{-1}$ ); durante los primeros seis minutos el nistagmo derecho se mantiene, no cambia con el sentido de la rotación, y da paso poco a poco a (B) un nistagmo izquierdo (parético) que llega a ser de  $22^{\circ} \text{ s}^{-1}$  y que se mantiene durante dos minutos, para dar paso nuevamente a un nistagmo derecho (C) que se mantiene durante un día.

Figura 1

Se han descrito dos formas de sacadas al realizar la maniobra óculo-cefálica: 1) iniciales, mientras se mueve la cabeza, de difícil precisión sin equipo de registro<sup>6</sup>; 2) tardías, al finalizar el movimiento cefálico, fáciles de identificar y de amplitud creciente con la aceleración, llegando a ser el 20% del movimiento cefálico. Es un buen indicador de la actividad funcional del laberinto posterior y su mayor utilidad es la exploración del conducto semicircular horizontal; no es especialmente extendido para la de los conductos superior y posterior, de los cuales podría dar también buena información.

En la estabilización de la mirada en el espacio (reflejo vestibulo-ocular) influyen, en condiciones normales, ambos laberintos: 1) cuando la aceleración del estímulo es baja ( $<1.700^\circ \text{ s}^{-2}$ ), participan la estimulación ipsilateral y la inhibición contralateral, y la ganancia es de  $g > 1$ ; 2) cuando la aceleración aumenta, el laberinto contralateral llega a un límite de inhibición ( $g = 0$ ) y sólo participa el laberinto ipsilateral, siendo la ganancia de 0,8 aproximadamente<sup>7</sup>. En pacientes con EM, resulta de vital importancia considerar la participación de ambos lados.

No se puede plantear un paralelismo estricto con la prueba calórica, pues sabemos que ambos utilizan estímulos muy diferentes: 1) monoaural en la calórica y binaural en la óculo-cefálica; 2) rango de frecuencias que representa cada uno de los estímulos (calórica o de baja frecuencia, óculo-cefálica o de alta frecuencia). Estos dos aspectos y los posibles falsos negativos inherentes a los aspectos antes mencionados respecto al tipo de sacadas hacen que ambas pruebas, más que excluyentes, sean complementarias<sup>8</sup>.

La gran facilidad, comodidad y especificidad de la maniobra óculo-cefálica hace que sea un pilar fundamental en el seguimiento de los pacientes<sup>9</sup>. Suele ser patológica en el 45% de los pacientes<sup>1</sup> y es el signo que más frecuentemente se vuelve patológico con el tratamiento con gentamicina intratimpánica y siempre tras la neurectomía; en este último caso, a diferencia que en la neuritis vestibular. La combinación del estudio del nistagmo espontáneo y la maniobra óculo-cefálica pueden acotar ciertas dudas acerca del origen del nistagmo espontáneo; de todas maneras,

nuevamente pesa mucho el periodo de tiempo desde la última crisis para poder determinar fehacientemente la actividad de cada uno de los lados.

### Nistagmo de agitación cefálica

Con cuidado pero de manera vigorosa se le mueve al paciente la cabeza de lado a lado (discretamente inclinada hacia adelante 30 grados) o hacia arriba y abajo. Al finalizar el movimiento, se detiene la cabeza y con los ojos abiertos, usando unas gafas de Frenzel, observamos la aparición de nistagmo. En condiciones normales, pueden encontrarse una o dos sacudidas nistágmicas. La prueba es patológica cuando se encuentra una sacudida nistágmica de más de 10 segundos. Es preferible dejar al paciente que haga él mismo los movimientos de cabeza (forma activa), pues resulta más específico y sensible el hallazgo patológico<sup>10</sup>. El nistagmo de agitación cefálica refleja: 1) la asimetría de señales periféricas que llegan a los núcleos vestibulares desde un laberinto (2.ª ley de Ewald); 2) el almacenamiento central de esta información asimétrica (amplificada la asimetría con la normal del lado contrario); 3) o la pérdida progresiva en el almacenamiento de velocidad de esta información asimétrica.

Cuando hay un nistagmo espontáneo, casi siempre es expresión del efecto inespecífico del movimiento sobre aquél; muy raras veces encontraremos disparidad (de dirección) entre el espontáneo y el de agitación cefálica. En los pacientes sin nistagmo espontáneo suele aparecer en el 60%, y más frecuentemente, en el 90% de los casos<sup>11</sup>, cuando la paresia canalicular supera el 40% y bate hacia el lado sano (parético).

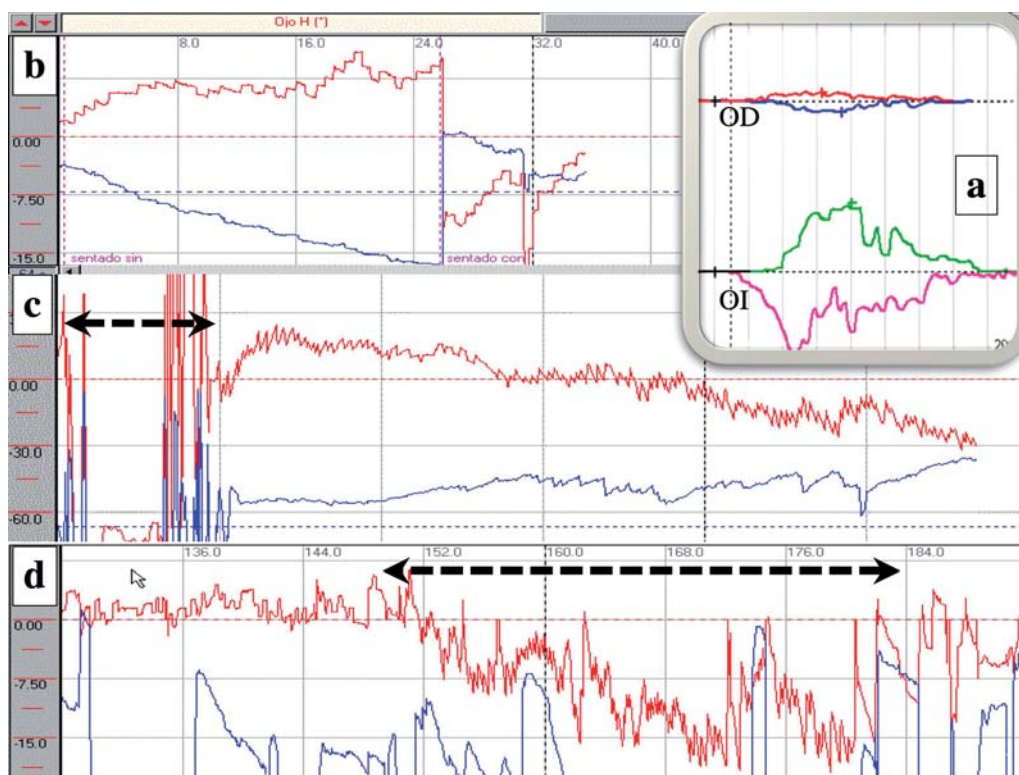
### Nistagmo de vibración mastoidea

Desde hace años se sabe que la estimulación vibratoria intensa aplicada al cráneo genera un nistagmo en pacientes con hipofunción vestibular unilateral. La vibración mastoidea se transmite a los receptores vestibulares como estímulo directo y, en condiciones normales, el nistagmo bate hacia el lado estimulado. En la neuritis vestibular desenmascara el nistagmo espontáneo que bate hacia el

lado sano. El que se vea sólo durante la estimulación refleja que no depende tanto de la compensación central como de la propia estimulación<sup>12</sup>.

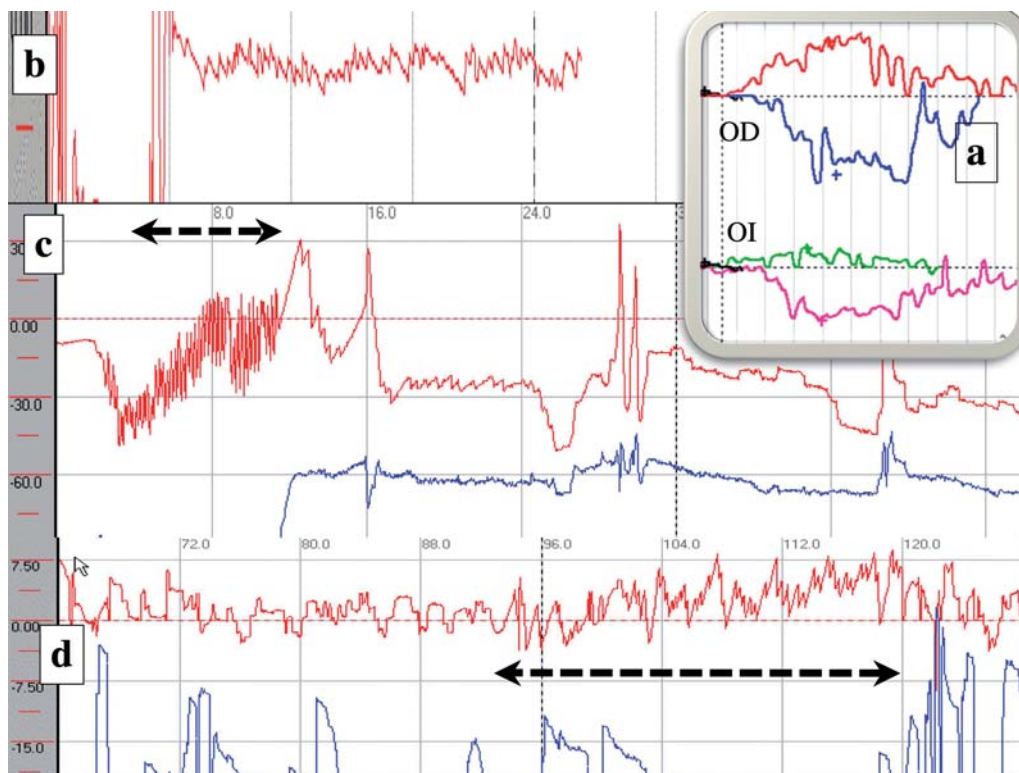
En los pacientes con EM adquiere un valor muy relevante, pues informa sobre el proceso de compensación vestibular y permite «ubicar» correctamente la exploración clínica en el contexto de la evolución inmediata de la enfermedad<sup>11</sup>. Como se presentó antes, la fase aguda se caracteriza «casi siempre» por un nistagmo espontáneo bifásico, primero irritativo (hacia el lado enfermo) y luego parético (hacia el lado sano). Con el objeto de eliminar este nistagmo (figura 2), el mecanismo de adaptación rápido<sup>13</sup> introduce un nistagmo ipsilesional de tal manera que: 1) si la función periférica no se modificara, no habría nistagmo espontáneo, pero, 2) dado que suele recuperar-

se, se manifestará el de adaptación, que es irritativo (espontáneo), hasta que 3) llegue a desaparecer. Primero, la agitación cefálica mostrará esa asimetría central con un nistagmo parético **sólo** si la disfunción periférica es importante, pero no tanto como para dañar el mecanismo de almacenamiento central, como ocurre en los primeros momentos de una neuritis vestibular<sup>14</sup>. En segundo lugar, la vibración mastoidea mostrará el nistagmo irritativo (figura 3). Esto nos lleva directamente a un aspecto no del todo claro por ahora y que tiene que ver con la correlación entre el nistagmo de vibración mastoidea, la prueba calórica y el resultado en la maniobra óculo-cefálica<sup>15</sup>. En resumen, en pacientes con EM, el nistagmo de vibración mastoidea (al igual que la prueba calórica) parece ser que informa sobre la capacidad funcional en las células ciliadas tipo II.



Paciente diagnosticado de una EM de oído izquierdo. Enfermedad iniciada hace un año; última crisis una semana antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica es normal; la paresia canalicular (A) es izquierda y del 29%. Hay un nistagmo espontáneo (B) derecho (parético); el nistagmo de agitación cefálica (C) es monofásico ipsilesional (bate al lado enfermo); el de vibración mastoidea (D) también bate al lado enfermo (la flecha marca el periodo de estimulación). Es una fase inicial con poco daño y recuperado, pero lo suficientemente próximo como para ver el nistagmo parético todavía no contrarrestado por el de adaptación.

Figura 2



Paciente diagnosticado de una EM de oído derecho. Enfermedad iniciada hace cuatro años; última crisis un mes antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica es patológica hacia el lado derecho; la paresia canalicular (A) es derecha y del 70%. Hay un nistagmo espontáneo (B) muy leve derecho; el nistagmo de agitación cefálica (C) es bifásico y la flecha indica el periodo de agitación: la primera fase bate al lado sano y la segunda al enfermo; el de vibración mastoidea (D) también bate al lado enfermo (la flecha marca el periodo de estimulación). Estas dos formas indican todavía la actividad central de adaptación que probablemente no desaparezca, dado el alto grado de paresia canalicular.

Figura 3

## SIGNOS POSTURALES BÁSICOS

### Romberg

Analiza la contribución del sistema propioceptivo y del sistema vestibular al mantenimiento de la estabilidad; sus resultados dependen más bien de la adecuada funcionalidad de los conductos semicirculares superior y posterior. Es fundamental que el paciente se posicione bien, con los pies formando un ángulo de 25° abierto hacia fuera y hacia delante, manteniendo la vista en un punto a 1-2 m. Se debe hacer con ojos abiertos primero y luego con ojos cerrados. La prueba de **Romberg sensibilizada** parece ser más sensible a las alteraciones vestibulares periféricas.

### Unterberger y Fukuda

Son pruebas de marcha sin moverse del sitio no idénticas, pero que tienen unos márgenes de error bastante amplios. Es necesario dejar al paciente repetir las y permitirle hacer un número grande de «pasos». En condiciones normales, un sujeto no se desplaza más de 50 cm ni gira más de 30°.

### Marcha tándem

Es una prueba relativamente fácil de hacer. Cuando se realiza con los ojos abiertos, es una prueba de función cerebelosa y de compensación central. Con los ojos cerrados, por el contrario, es una buena prueba de la función vestibular, pero inespecífica y sin valor localizador.

Las alteraciones y respuestas vestíbulo-espinales desde el punto de vista dinámico se exploran valorando la estabilidad postural y los desvíos (**prueba de Babinski-Weil**) durante la deambulación al realizar giros bruscos o al introducir modificaciones externas, como es la capacidad de mantenimiento del equilibrio al empujar ligeramente al paciente de manera inadvertida o el hacerle caminar por una superficie irregular o lisa con información visual conflictiva o moviendo la cabeza hacia ambos lados<sup>16</sup>.

Cuando se desea seguir las alteraciones posturales de un paciente, no está de más la realización de la prueba de control postural que más se asemeja a las condiciones de la posturografía dinámica. La denominada *Clinical Test of Sensory Interaction in Balance* comprende seis condiciones en las que el paciente debe mantener un equilibrio adecuado. Las condiciones 1-3 se realizan sobre el suelo y las 4-6 sobre una superficie almohadillada. En 1 y 4 el paciente mantiene abiertos los ojos, en 2 y 5 los cierra, y en 3 y 6 tiene un campo visual modificado y reducido por el efecto de una medio «lámpara china» frente a él. La condición 2 es la prueba de Romberg; los pacientes suelen fallar en 4-6, y los simuladores lo hacen en las más fáciles.

#### EXPLORACIÓN VESTIBULAR AVANZADA

Con la exploración antes referida podemos obtener una información rápida, veraz y muy amplia que complementa la anamnesis. Además, es de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes, pues de rutina es fácil de llevar a cabo. Ahora bien, hay veces en que el paciente aporta una información adicional que hace que nuestra exploración deba ampliarse. Este es el criterio que guía la exploración más avanzada que podemos hacer antes de solicitar las pertinentes exploraciones funcionales.

#### Oculomotora

Uno de los aspectos más sorprendentes y complejos de manejar en los pacientes con EM es la asociación con el vértigo posicional. Se dan tres posibles circunstancias: 1) crisis de vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB)

precediendo al desarrollo de la EM; 2) al contrario, que un paciente con EM inicie en un momento dado crisis de vértigo posicional típicas; 3) que sea casi imposible distinguir si la crisis del paciente es de vértigo espontáneo o posicional<sup>17</sup>. Viene a ser el 7% de los pacientes con VPPB, casi siempre afecta al conducto semicircular posterior, su fisiopatología coincide con una canalitiasis<sup>18</sup> y tiene una tendencia a la recurrencia bastante alta<sup>19</sup>.

La exploración de estos pacientes no es sencilla, pues el nistagmo evocado por el cambio postural puede verse interferido por un nistagmo espontáneo (y por el efecto que el cambio postural tiene en él) y por uno de agitación céfálica. La recomendación es sencilla: hacer la exploración con gafas de Frenzel, integrar la exploración previa y los posibles nistagmos ya registrados con los resultados en las maniobras posicionales, y no dejar sólo en manos de la videonistagmografía y menos de la electronistagmografía el análisis de los resultados.

Los pacientes con EM de años de evolución o con numerosas e invalidantes crisis de vértigo refieren una gran dificultad para mantener la estabilidad en entornos en los que la información visual es compleja, abigarrada y no del todo congruente, como ocurre en centros comerciales, grandes superficies, etc.<sup>20</sup>. No es una agorafobia (aunque deba descartarse) y además se asocia a alteraciones oculomotoras de tipo central: aumento de la latencia (o tiempo de reacción) sacádica y reducción de la ganancia del seguimiento (por causa de sacadas intrusas). Muy probablemente tenga que ver con un error en el generador central de las sacadas (en la formación reticular pontina paramediana), al que llegan, entre otras, aferencias vestibulares ipsi y contralaterales. En él se encuentran dos tipos diferentes de neuronas («pauza» y «de descarga»), cuya actividad viene regulada temporalmente y determinan el ajuste fino temporal del movimiento ocular<sup>21</sup>.

#### Postural

La va a demandar la existencia de síntomas propios de hipotensión ortostática o incluso presíncope. En estos ca-

sos, se debe realizar un estudio de la tensión arterial con el paciente tras cinco minutos en decúbito supino y al incorporarse; en esta situación, si la cifra de presión arterial sistólica cae más de 20 mmHg con un aumento congruente del pulso, no es descabellado considerar una probable sinergia patológica. En estos casos se puede añadir al estudio la maniobra de Valsalva «potenciada»: tras mantenerle durante 30 segundos en cuclillas, se le pide al paciente que se incorpore, todo ello haciendo una maniobra de Valsalva; en casos de mareo-vértigo hipotensivo, la sintomatología se reproduce fácilmente<sup>22</sup>.

El seguimiento de los pacientes va a exigir protocolizar ciertas exploraciones. Además de las mencionadas, a veces vamos a tener que hacer ciertas pruebas en casos de inestabilidad o en pacientes que van a iniciar un plan de rehabilitación vestibular. Para **la prueba de Berg**, la de **Tinetti** y en el **timed-up-and-go** vamos a necesitar tiempo adicional y la ayuda de personal especializado. No son pruebas específicas a realizar en la consulta y la información que aportan debe ser valorada muy cautamente, pues son pruebas que inicialmente se diseñaron para el estudio y la determinación del riesgo de caídas en sujetos mayores<sup>23</sup>.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez N, Rama-López J. Vestibular function at the end of intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease. *J Vestib Res* 2005;15:49-58.
2. Watanabe TK. Nystagmus during an acute attack of Ménière's disease. *ENGReport* March 1996: 1-3.
3. McClure JA, Copp JC, Lycett P. Recovery nystagmus in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1981;91:1727-37.
4. Tonndorf J. Vestibular signs and symptoms in Ménière's disorder: mechanical considerations. *Acta Otolaryngol* 1983;95:421-30.
5. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol* 1988;45:737-9.
6. Oliva M, Martín García MA, Bartual J, Ariza A, García Teno M. Head-thrust test: its validity as a diagnostic clinical test. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1999;26:377-83.
7. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology* 2008;70:454-63.
8. Pérez N, Rama-López J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol* 2003;24:913-7.
9. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
10. Gimeno-Vilar C, Rey-Martínez J, Pérez N. Active versus passive head-shaking nystagmus. *Acta Otolaryngol* 2007;127:722-8.
11. Hong SK, Koo JW, Kim JS, Park MH. Implication of vibration induced nystagmus in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;558:128-3.
12. Dumas G, Perrin P, Schmerber S. Nystagmus induced by high frequency vibrations of the skull in total unilateral peripheral vestibular lesions. *Acta Otolaryngol* 2008;128:255-62.
13. Fetter M, Zee DS. Recovery from unilateral labyrinthectomy in rhesus monkey. *J Neurophysiol* 1988;59:370-93.
14. Hain TC, Zee DS. Velocity storage in labyrinthine disorders. *Ann N Y Acad Sci* 1992;656:297-304.
15. Perez N. Vibration induced nystagmus in normal subjects and in patients with dizziness. A videonystagmography study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2003;124:85-90.
16. Oliva M, Martín García MA, Bartual J, Vázquez M, Ariza A, García Teno M. La marcha en estrella registrada mediante craneocorpografía: patrones, clasificación, consideraciones fisiopatológicas y utilidad clínica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1998;49:357-6.
17. Pérez N, Martín E, Zubieta JL, Romero MD, García-Tapia R. Benign paroxysmal positional vertigo in patients with Ménière's disease treated with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope* 2002;112:1104-9.
18. Ganança CF, Caovilla HH, Gazzola JM, Ganança MM, Ganança FF. Epley's maneuver in benign paroxysmal positional vertigo associated with Ménière's disease. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2007;73:506-12.
19. Del Rio M, Arriaga MA. Benign positional vertigo: prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:426-9.
20. Rama-López J, Guillén-Grima F, Pérez N. Cálculo de los tiempos de circularvección en una población con patología vestibular. Influencia del estímulo visual. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2007;58(2):56-60.
21. Isotalo E, Heikki A, Ilmari P. Oculomotor findings mimicking a cerebellar disorder and postural control in severe Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx* 2009;36:36-41.
22. Stewart JM. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatr Res* 2000;48:218-26.
23. Kentala E, Havia M, Pyykkö I. Short-lasting drop attacks in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:526-30.

### 3. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. VALORACIÓN AUDITIVA

Paz Pérez Vázquez

#### INTRODUCCIÓN

Antes de comenzar la exposición de la valoración auditiva en la enfermedad de Ménière (EM), creemos necesario realizar algunos comentarios. Cuando se revisa la bibliografía existente sobre pruebas auditivas en la EM, se encuentran ciertos inconvenientes a la hora de hacer una sistematización de hallazgos y resultados. El primer y fundamental problema es la definición de EM y la dificultad para deslindarla de su sustrato fisiopatológico, el hidrops endolinfático (HE), que además, para hacer la cuestión aún más difícil, no implica necesariamente el desarrollo de síntomas. Unos autores asimilan ambos conceptos como una entidad única y otros los individualizan; por otra parte, los criterios de definición no son los mismos, existiendo autores que incluso emplean clasificaciones más o menos personales. En este capítulo, como norma general y siempre que no se aluda a un estudio en concreto, se utiliza el término «enfermedad de Ménière» para hacer referencia a la entidad clínica y el término «hidrops endolinfático» para hacer mención al sustrato fisiopatológico. Es preciso tener en cuenta que tanto el HE como la EM son en realidad conceptos clínicos, relativamente ambiguos, no objetivables ni confirmables (a menos que exista un estudio histológico). Es decir, el «patrón oro» sobre el que se basan las comparaciones y los análisis estadísticos es conceptual.

La Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (*American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, AAO-HNS), en aras de paliar esta confusión, propuso en 1995 una serie de normas aplicables a la definición diagnóstica de EM, que se recuerdan en el capítulo 1 de esta parte de la Ponencia. Ha sido un avan-

ce importante y ha permitido cierta homogeneidad en los trabajos, pero, aun así, no siempre son estos criterios los que se emplean e incluso, aunque se reseñe que se siguen dichas directrices, los propios autores admiten posteriormente que han aplicado ciertas modificaciones personales que se alejan de los supuestos teóricos de la AAO-HNS.

Hay una cierta crítica que hacer a la mencionada clasificación de la AAO-HNS<sup>1</sup>: la EM se define como un HE idiopático<sup>2</sup>. Si aceptamos que existen dos tipos de HE (secretor y obstructivo), con características evolutivas diferentes<sup>2,3</sup>, los criterios de la AAO-HNS permitirían definir fácilmente como EM una entidad que partiera de un HE obstructivo. Pero los HE secretores, más insidiosos por definición y carentes de episodios abruptos, alcanzarían como mucho la categoría de EM posible, aunque sus inicios y su final sean muy semejantes. Esto, crea un sesgo más a la hora de sacar conclusiones de la miriada de estudios publicados respecto a las pruebas auditivas en la EM o el HE, pues afecta fundamentalmente a la detección del patrón clásico de pérdida auditiva en frecuencias graves. Justifica además las modificaciones personales que de los criterios generales realizan muchos autores, que consideran a efectos de pérdida en tonos puros sólo las frecuencias de 0,25 a 1 kHz<sup>4-6</sup>.

#### AUDIOMETRÍA TONAL

El diagnóstico de la EM, tanto definida como probable, requiere, según las mencionadas directrices de la AAO-HNS, la comprobación objetiva de hipoacusia en al menos una ocasión, que debe ser neurosensorial y concretamente coclear<sup>1,7</sup>. El reseñar que se objetive una pérdida auditiva en al menos una ocasión se supone que guarda relación con

el concepto clásico de que la hipoacusia en la EM es habitual que fluctúe<sup>2</sup>, si bien este fenómeno no se considera esencial para el diagnóstico<sup>1</sup>. Además, la fluctuación es más propia de los momentos iniciales y reversibles de la enfermedad, en los que a veces no se llegan a cumplir los criterios requeridos para diagnosticar una EM definida<sup>8-10</sup>.

Los criterios audiométricos de la AAO-HNS son los siguientes<sup>17</sup>:

- La media aritmética de los umbrales a 0,25, 0,5 y 1 kHz supera al menos en 15 dB a la media de las frecuencias de 1, 2 y 3 kHz.
- En casos unilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz supera en 20 dB a la correspondiente del oído contralateral.
- En casos bilaterales, la media de los umbrales a 0,5, 1, 2 y 3 kHz es superior a 25 dB en el oído considerado.
- A juicio del investigador, la pérdida auditiva del paciente cumple criterios razonables de pérdida auditiva compatible con EM. Este criterio debe ser justificado en cada caso.

La propia AAO-HNS admite que se sustituya el umbral de la frecuencia de 3 kHz por la media aritmética de 2 y 4 kHz<sup>1</sup>. Pero no es raro encontrar trabajos en los que directamente se emplea el valor del umbral en 4 kHz<sup>11-15</sup>, combinaciones diversas e incluso también se introducen los valores de otras frecuencias intermedias, como 0,75, 1,5 y 6 kHz<sup>16-18</sup>.

La primera prueba que debe realizarse ante la sospecha de una EM es una audiometría convencional liminar de tonos puros, puesto que se exige que la hipoacusia sea perceptiva y coclear<sup>1</sup>. Además de explorar las vías aérea y ósea con el consiguiente enmascaramiento, se pueden incorporar test específicos supraliminares<sup>19</sup> para demostrar la existencia de distorsión de la sensación de intensidad (o reclutamiento), que es una de las características consideradas como típicas de la hipoacusia coclear y, por ende, de la EM. La prueba supraliminar más empleada y que está al alcance de la mayoría de las clínicas, pues la incorporan audiómetros relativamente sencillos, es el test del índice de sensibilidad a pequeños incrementos de intensidad (conocido por las siglas inglesas de *Short Increment Sensibility Index*, SISI). De uso menos extendido, pero con la misma finalidad, es el test de Fowler<sup>19</sup>. La audiometría automática sería tam-

bién útil a este respecto, pero prácticamente se puede considerar en desuso.

De los diversos tipos de curvas audiométricas que se describen (figura 1), en la EM nos encontramos con los siguientes hallazgos:

- El audiograma pico (figura 1B) es el más frecuente en los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, pero cumplidores de todos los criterios diagnósticos<sup>14,20-22</sup>.
- En los estadios avanzados, la curva que se encuentra con más frecuencia es el audiograma plano (figura 1C). Hacia los cinco años de evolución, la incidencia de ambos tipos de audiogramas se iguala<sup>2,10,14,20-22</sup>.
- Es excepcional encontrar audiogramas descendentes en las fases iniciales<sup>20</sup>. Sí que aparecen con algo más de frecuencia en las fases finales, pero superpuestos a una pérdida también en las frecuencias medias y graves, posiblemente por efecto del tiempo de evolución de la EM.
- En contra de lo que cabría esperar, de acuerdo con las descripciones clásicas, la curva de tipo ascendente (figura 1A) no es la que se encuentra con más frecuencia. Esto ocurre especialmente si se seleccionan estudios que consideren EM definitiva y sigan los criterios de la AAO-HNS<sup>17,20,21</sup>.

El audiograma clásico atribuido al HE como sustrato genérico de la EM parece que sólo aparece en fases tan iniciales que todavía no cumplen los criterios necesarios para establecer un diagnóstico de EM definitiva; o que, cuando

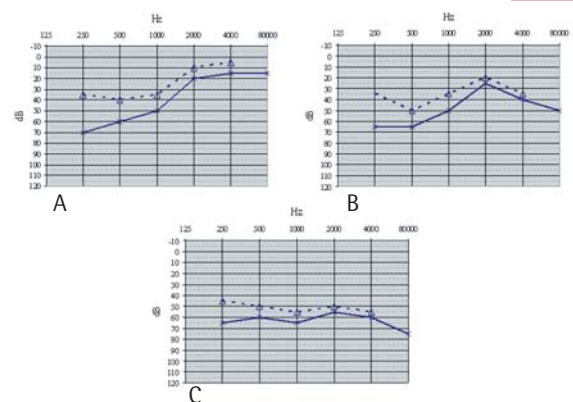


Figura 1 Audiogramas habituales en pacientes con EM. A) audiograma ascendente; B) audiograma pico; C) audiograma plano.

aparece, el umbral de dB de pérdida auditiva no alcanza los niveles requeridos<sup>4,17,23</sup>. Quizá sería necesario «abusar» del criterio audiométrico 4 para poder encontrar más gráficas audiométricas ascendentes. Así, en las series en las que se incluyen EM probables y posibles, o en las que se habla conceptualmente de HE o de hidrops coclear, sí aparecen con más frecuencia este tipo de audiogramas<sup>4,12,21</sup>.

A modo de corolario, se puede decir que la curva típica de la EM en los estadios iniciales es el audiograma pico y que con la evolución de la enfermedad se transforma en una curva plana, con afectación de todas las frecuencias. Ninguna de estas curvas se puede considerar patognomónica de la EM, pues pueden aparecer asociadas a otras muchas enfermedades otológicas<sup>22</sup>, por lo que la morfología del audiograma tonal no es útil para realizar el diagnóstico diferencial de la EM.

Otra de las utilidades del estudio audiométrico tonal convencional es el control evolutivo de la enfermedad, dado que realmente es un parámetro objetivo dentro de la relativa ambigüedad que envuelve a esta entidad.

Los estadios evolutivos en función de la audición para la EM definitiva, establecidos por la AAO-HNS y dados en virtud de la media de los umbrales de las frecuencias 0,5, 1, 2 y 3 kHz, se han presentado en el capítulo 1 de esta parte de la Ponencia. Recordemos que los pacientes se agrupan en estadios de menor a mayor grado de umbral tonal medio audiométrico:

- Estadio I:  $\leq 25$  dB.
- Estadio II: 26-40 dB.
- Estadio III: 41-70 dB.
- Estadio IV:  $> 70$  dB.

No se ha podido demostrar un patrón determinado de deterioro auditivo, en parte porque, además de modificarse los umbrales auditivos, se modifica la forma de la gráfica, con lo que el promedio no evoluciona linealmente<sup>20</sup>. No se ha podido demostrar tampoco una correlación entre el tiempo de evolución y los niveles auditivos tonales según los determina la AAO-HNS<sup>14</sup>. Se estima, no obstante, que hay una pérdida aproximada en los umbrales

tonales de unos 2,9 dB/año<sup>20</sup>. A este respecto, llama la atención que, cuando se relacionan los grados de pérdida auditiva con el tiempo de evolución, curiosamente en el momento del diagnóstico no predominan los grados I, como cabría esperar, sino que destacan los pacientes con un grado II de pérdida auditiva<sup>5,16,17,20</sup>. Esto nos lleva de nuevo a que quizás las fases realmente iniciales de la enfermedad aún incumplen los criterios diagnósticos. Es decir, no es fácil diagnosticar EM definidas en estadios realmente tempranos, al menos por lo que respecta a la audición. Por otra parte, tampoco es excesivamente frecuente encontrar grados IV de pérdida auditiva, ni siquiera en estudios cuyo seguimiento se prolonga 10 o más años<sup>5,17,20</sup>. Es decir, parece que la enfermedad cesa el deterioro auditivo antes de llegar a una anulación coclear funcional completa<sup>5,20</sup>.

Un dato importante en el seguimiento del deterioro audiométrico, que como hemos dicho es objetivable, es que permite establecer el diagnóstico diferencial con una entidad que clínicamente emula a la EM y cuyo diagnóstico está envuelto también en una cierta imprecisión. Esta entidad es el vértigo asociado a migraña. Se establece como elemento diferencial, precisamente, que el vértigo migrañoso no suele conllevar deterioro auditivo y que, en caso de presentarlo, es de cuantía significativamente menor a la de la EM con el mismo tiempo de evolución y, sobre todo, que es estable a través del tiempo<sup>24</sup>.

## AUDIOMETRÍA VERBAL

Es conveniente realizar una audiometría verbal para completar la valoración de la función auditiva del paciente, pues es fundamental a la hora de definir una audición útil, concepto que se maneja cuando se trata de decidir actitudes terapéuticas. En la EM, los parámetros verbales son los esperados para el nivel auditivo apreciado en la prueba tonal<sup>5,14</sup>. Sólo cuando el umbral tonal es superior a 65 dB, los fenómenos de reclutamiento hacen que la inteligibilidad aparezca más afectada de lo que se correspondería en la prueba tonal y que se registren las clásicas curvas verbales en campana, con deterioro importante de la inteligibilidad con el incremento de la intensidad<sup>14</sup>.

## IMPEDANCIOMETRÍA

La impedanciometría tiene un valor limitado en el diagnóstico de la EM, pero no es en ningún modo desdeñable. Permite, de entrada, comprobar que no existen alteraciones en el oído medio. En las fases iniciales del HE está descrito que la hipoacusia en frecuencias graves puede tener un componente de transmisión debido al aumento de la impedancia acústica entre el oído interno y el estribo<sup>2</sup>; pese a ello, el timpanograma debe ser de tipo A<sup>2,4</sup>. El reflejo estapedial puede poner de manifiesto la existencia de reclutamiento (test de Metz positivo) al presentarse con intensidades inferiores a 60 dB sobre el umbral tonal medio<sup>11,25</sup>.

Como se ha podido ver, no existe un patrón audiométrico patognomónico de la EM ni tampoco un comportamiento evolutivo que nos permita intuir el comportamiento que va a tener la enfermedad, por lo que siempre ha sido una constante la búsqueda de algún tipo de prueba auditiva que pueda ayudar a establecer el diagnóstico con mayor certeza o realizar un adecuado diagnóstico diferencial. Este ha sido el motivo del estudio y desarrollo de otras técnicas de diagnóstico basadas en la función auditiva, que pasamos a comentar.

## ELECTROCOCLEOGRAFÍA

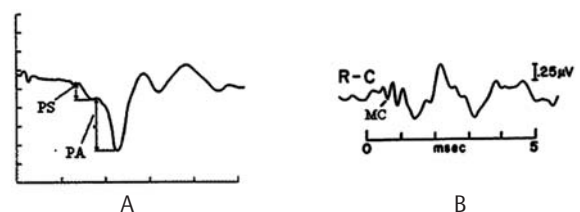
La electrococleografía (ECocG) consiste en el registro de los eventos eléctricos que ocurren en la cóclea en los primeros cinco segundos tras la aplicación de un estímulo. Aunque existen otras aplicaciones para esta técnica, su desarrollo ha venido precisamente de la mano de su principal objeto de estudio, que lo constituyen la EM y el HE.

Los parámetros básicos que se valoran en la ECocG son (figura 2):

- Potencial microfónico coclear (MC). Se trata de una actividad eléctrica de tipo corriente alterna, que reproduce la morfología del estímulo y refleja la vibración de la membrana basilar<sup>26</sup>. Es el resultado de la actividad de las células ciliadas externas, con una pequeña contribución de las internas. Su uso clínico es limitado<sup>5,27</sup>.

- Potencial de sumación (PS). Es un potencial de tipo corriente continua, complejo y formado por varios componentes, que refleja la función no lineal de desplazamiento/tiempo de la cóclea<sup>26,28</sup>. Se genera en las células ciliadas internas.
- Potencial de acción (PA). Representa el potencial de acción de las fibras del nervio coclear y es equivalente a la onda I de los potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo (PEAT)<sup>26,28</sup>.

La representación de estos parámetros, su magnitud y su interpretación están influidos en primer lugar por el tipo de registro, que puede ser transtimpánico (el electrodo se coloca sobre el promontorio o en la ventana redonda) o extratimpánico (en la que el electrodo se coloca en la piel del conducto auditivo externo o sobre la membrana timpánica). La técnica extratimpánica es más sencilla de realizar y más cómoda para el paciente, pero, a cambio, requiere más estímulos y mayor promediación para conseguir unas respuestas que son menos amplias y de más difícil identificación. La técnica de colocación del electrodo sobre la membrana timpánica sería una forma intermedia con aceptables confort y calidad de los registros<sup>26,28-30</sup>. Otra serie de parámetros que influyen en las respuestas son la disposición del conjunto de los electrodos, el tipo de estímulo (*clicks* o tonos *burst*) y su número de repeticiones, los filtros empleados<sup>26,27</sup>. Así pues, uno de los problemas que plantea la ECocG es la falta de estandarización que existe respecto a las técnicas que se deben emplear para conseguir que los estudios tengan cierta uniformidad y puedan ser comparables.



Registros electrococleográficos: A) obtenido con *clicks* alterantes de banda ancha, mostrando los PA y los PS, con sus amplitudes medidas interpico. B) obtenido sustrayendo la respuestas con *clicks* de rarefacción y condensación para ampliar el potencial MC.

Figura 2

Se asume que la finalidad de los estudios realizados con ECocG es la búsqueda de patrones que reflejen un HE o que sean explicables por la presencia de un HE<sup>4,28</sup>. Ahora bien, debemos recordar que el «patrón oro» que define la validez de los resultados es clínico y sujeto a definiciones y criterios que distan de ser uniformes. Así las cosas, intentaremos resumir los hallazgos electrocoeleográficos que se atribuyen a la existencia de un HE.

Está bastante establecido que los pacientes afectados de EM/HE presentan un aumento de la amplitud del PS. Esto sería debido a que el aumento de volumen endolinfático provocaría una asimetría en las condiciones de vibración de la membrana basilar. Este aumento es mayor cuando se emplean *clicks* como estímulo<sup>28,31</sup>. Se usa habitualmente el cociente entre la amplitud del PS y la del PA, o cociente PS/PA, que tiene poca variabilidad y es el parámetro más habitualmente utilizado<sup>21,28-31</sup>. Este cociente se considera positivo e indicador de la existencia de un HE cuando supera los 0,3-0,5  $\mu\text{V}$ <sup>27-28,31</sup>. La especificidad de este parámetro se considera muy alta (hasta un 90%) para EM/HE, ya que no se modifica en las lesiones retrococleares<sup>27,28</sup>. Por otra parte, la «sensibilidad» es relativamente baja y puede oscilar entre un 20 y un 65%<sup>28,30-33</sup>. El cociente PS/PA se encuentra aumentado en pacientes con fístula perilinfática<sup>34</sup> y en HE secundarios<sup>33,35</sup>, lo que habla a favor de que ese cociente guarda relación con cambios en la presión de los líquidos cocleares. Se ha intentado mejorar la sensibilidad del cociente PS/PA empleando como valor de medida la relación entre las áreas (obtenidas a partir de su duración y su amplitud) de cada uno de estos componentes<sup>28,36</sup>.

Otro parámetro empleado es el de la duración, medida en milisegundos, del complejo PS-PA. La duración de este complejo está aumentada en un 70% de los pacientes con EM<sup>28,36</sup>. Pero, una vez más, la gran variabilidad que existe en los valores absolutos de este parámetro ha desechado su uso como criterio diagnóstico.

La diferencia entre las latencias del PA cuando se estimula con *clicks* de diferente polaridad (rarefacción *versus* condensación) se ha mostrado bastante específico del HE<sup>28,31,37</sup>. La explicación para que esta diferencia se halle aumenta-

da en el HE es que la existencia de una cóclea cargada de endolinfa hace que se favorezca la vibración de la membrana basilar en una dirección con respecto a la otra, haciendo que la velocidad de la onda viajera (que determina la aparición del PA) sea diferente. Este parámetro está sujeto a las mismas condiciones y particularidades que la amplitud del PS, con idénticos problemas de «sensibilidad»<sup>28,31</sup>.

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

- Es mayor en pacientes sintomáticos que los que están en fase asintomática<sup>27,28,31</sup>.
- Es mayor en los casos en que existe pérdida auditiva que en los que no la tienen, si bien no hay una relación lineal clara entre el grado de hipoacusia y la alteración de los parámetros de la ECocG<sup>27-33,36</sup>. Además, es diferente el efecto de la pérdida en frecuencias graves, que modifica poco los parámetros de la ECocG, y el de la pérdida en las frecuencias agudas, que tiene un mayor efecto, aunque a veces controvertido.
- Es mayor entre los pacientes con más tiempo de evolución<sup>27-28,31,33</sup>.

Así pues, es lógico pensar que el valor de la ECocG como método de diagnóstico precoz es pequeño. A este respecto y de forma singular, Yamasoba apreció la existencia de PS aumentados en pacientes con pérdidas de audición idiopáticas en frecuencias graves, sin ningún otro síntoma característico de HE<sup>38</sup>. No se ha podido comprobar que los pacientes portadores de las alteraciones electrocoeleográficas desarrollen síntomas más adelante. Se describen también pacientes con síntomas vestibulares pero no auditivos, cuyas ECocG eran normales, especulándose con la posibilidad de que la ECocG sirva para distinguir hidrops cocleares de hidrops vestibulares toda vez que se pueda asumir que estas dos patologías puedan existir independientemente<sup>33</sup>.

Quedan pues muchas incógnitas todavía sobre el significado real de la ECocG. En el momento actual, se considera un método de confirmación, aconsejándose que sea reali-

zada cuando el paciente está sintomático o cerca de un periodo sintomático.

### POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TRONCO (CHAMP)

La utilidad de los PEAT convencionales en la EM estaría limitada a realizar el diagnóstico diferencial con una patología retrococlear, básicamente un schwannoma del VIII par. Realmente, los schwannomas de VIII rara vez se manifiestan en la clínica con características superponibles a una EM, y su diagnóstico diferencial definitivo vendría dado por las pruebas de imagen<sup>10,39</sup>.

Ahora bien, en un intento de mejorar el diagnóstico de la EM, Don ha desarrollado una técnica basada en la aplicación a los PEAT convencionales de ruido enmascarante ipsilateral filtrado, de ancho de banda creciente<sup>17</sup>; se comercializa como CHAMP (siglas inglesas de *Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure*).

Esta técnica consiste en comparar los PEAT registrados de forma convencional con los obtenidos al utilizar como estímulo un ruido rosa con filtros de paso alto progresivamente más bajos, de manera que se enmascare una zona frecuencial progresivamente mayor de la cóclea. En los individuos normales, la latencia de la onda V aumenta progresivamente a medida que la región coclear enmascarada es más amplia, dado que la sincronía de las zonas apicales, que son las que van quedando libres del enmascaramiento, es menor. Sin embargo, en los pacientes afectados de EM apenas se produce retraso de la onda V (figura 3). El test se valora considerando las diferencias en la latencia de la onda V entre la exploración convencional sin enmascaramiento y la realizada con ruido rosa de paso alto de 0,5 kHz (es decir, con sólo la región más apical de la cóclea libre de enmascaramiento). La explicación del comportamiento de la EM no está muy clara, pero se atribuye a un cambio en las características físicas de la membrana basilar que haría que el ruido enmascarante no fuera suficientemente eficaz en ellos o a que, al aumentar la presión en el compartimento coclear, la velocidad de desplazamiento de la onda viajera fuera mayor, sin encon-

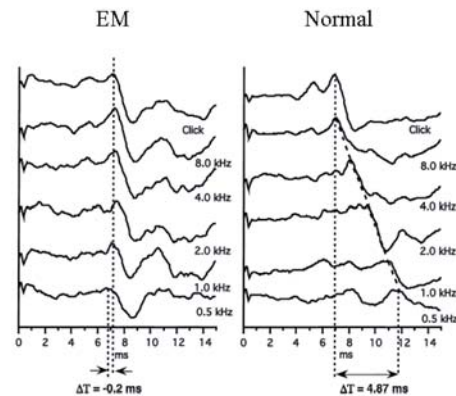


Figura 3  
Respuestas evocadas auditivas de tronco a clicks solos y con sucesivos enmascaramientos unilaterales, con ruido rosa de espectro creciente (CHAMP) en un oído con EM y en el oído normal contralateral, mostrando las diferencias entre ambos en el alargamiento de la latencia de la onda V.

trar diferencias en el estímulo de la región basal y apical de la cóclea.

Un problema para la aplicabilidad de esta técnica es la imposibilidad que existe en ocasiones para identificar la onda V en pacientes con pérdidas auditivas marcadas<sup>18,40</sup>. Otra traba en la interpretación del test es la dificultad que suele presentarse para determinar el pico de latencia de la onda V en la condición de enmascaramiento con ruido de paso alto de 500 Hz, ya que, a la par que la onda se retrasa, disminuye de amplitud y se «trunca». Don ha resuelto este problema introduciendo otro parámetro, el complejo de la relación entre amplitudes: diferencia entre la amplitud de la onda V sin enmascaramiento y la amplitud de la onda V con enmascaramiento de paso alto de 0,5 kHz, dividida por la amplitud sin enmascaramiento<sup>18</sup>. Con este parámetro la sensibilidad sigue siendo de 100% y la especificidad desciende a 75%, pero aún sería un buen test diagnóstico.

### OTOEMISIONES ACÚSTICAS

Las otoemisiones acústicas (OEA) son emisiones de energía sonora que se generan en las células ciliadas externas y que pueden aparecer espontáneamente o ser provocadas por un estímulo sonoro<sup>41</sup>. Puesto que las células ciliadas externas son elementos cocleares especialmente sen-

sibles, podrían ser los primeros en afectarse funcionalmente por la presencia de un HE, lo que hace interesante el estudio de las OEA en esta enfermedad tanto de las espontáneas (OEAe) como de las transitorias (OEAt), y de las de productos de distorsión (OEAd).

La presencia de OEA se traduce como un signo de buena funcionalidad coclear. No obstante, su ausencia no significa necesariamente una patología, pues entre un 30 y un 40% de los sujetos con audición normal pueden tener negativos los registros, especialmente de las OEAe<sup>42</sup>. Se sabe que la existencia de una hipoacusia superior a 40-45 dB se traduce en una pérdida de las OEA, y uno de los hallazgos que primero ha llamado la atención en la EM ha sido la descripción de pacientes con niveles de pérdida auditiva superiores a esos 45 dB y que, sin embargo, presentaban OEA espontáneas, transitorias o productos de distorsión<sup>43</sup>.

Como siempre, a la hora de sistematizar los resultados de los trabajos publicados, nos encontramos con que no son iguales entre los diferentes estudios las definiciones de HE, de EM ni de sus categorías posible o probable. Tampoco se usan los mismos parámetros exploratorios, ni se emplean los mismos criterios de positividad de las OEA, ni es igual la forma de definir la pérdida auditiva tonal en los oídos que se exploran.

Las conclusiones que se pueden extraer de estos estudios, en términos generales, se pueden resumir en:

- La ausencia de OEA, tanto espontáneas como provocadas, es más frecuente en los oídos portadores de EM que en los oídos contralaterales sanos o en los oídos de sujetos normales. Pero esta ausencia de OEA, en general, no difiere de la esperada para el grado de pérdida auditiva de los pacientes (figura 4). Es decir, no sería un resultado específico de la patología, sino el esperado debido a las correspondencias conocidas entre pérdida auditiva y registro de la función de las CCE<sup>5,12,13,44</sup>.
- Se ha visto que, en los pacientes con OEAd, el tiempo de duración de la enfermedad es más corto que en los pacientes con OEAd negativas<sup>13,44</sup>.
- Cuando se comparan resultados en los oídos de pacientes con EM con los obtenidos en pacientes con hipoacusias de

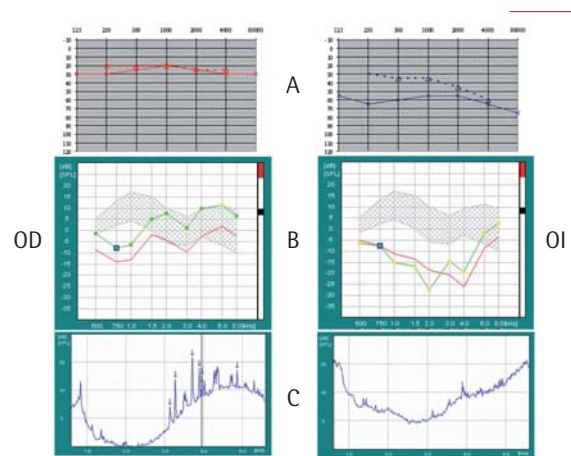


Figura 4

Audiogramas (A) y registros de las otoemisiones acústicas de productos de distorsión (B) y espontáneas (C) en un paciente diagnosticado de EM en oído izquierdo (OI). En el lado afecto no se registran otoemisiones.

otra etiología y de magnitudes similares, no hay diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a la presencia o a la intensidad de las OEAd o de OEAe<sup>5,13,44</sup>.

- El hallazgo quizá más interesante es ese pequeño porcentaje de pacientes con EM que presenta OEA positivas, pese a tener pérdidas auditivas superiores a 40 dB. En el caso de las OEAd, se cifra este porcentaje en 18-20%<sup>5,13</sup> y sucede sobre todo en la región 1-2 kHz. Se ha especulado, entre otras posibilidades, que este hecho podría ser debido a una afectación irregular a lo largo de las diferentes zonas de la cóclea o a que el daño en los mecanismos cocleares en estos pacientes no afecte a las CCE, sino a estructuras adyacentes, como pueden ser las células ciliadas internas o las dendritas de las fibras aferentes cocleares. También se habla de una pérdida de contacto de los cilios de las CCE con la membrana tectoria y de la posibilidad de que exista una hiperexcitabilidad de las células ciliadas externas debido a una pérdida de la actividad inhibitoria de la vía eferente. Sea como fuere, estos pacientes pueden constituir un interesante objeto de estudio.

#### PRUEBAS OSMÓTICAS. TEST DE GLICEROL

Este tipo de pruebas están basada, una vez más, en la asunción de que el sustrato fisiopatológico de la EM es un HE.



Al administrar sustancias con efecto osmótico se producirá una expansión del líquido extracelular a expensas del intracelular, que se podría traducir en un descenso transitorio del volumen endolinfático y un alivio del HE<sup>10,39</sup>. Esta mejora de la presión endolinfática se valora clásicamente por medio de la audiometría, tonal o verbal.

El glicerol puede administrarse por vía oral o intravenosa, pero, aunque existen discrepancias respecto a la mayor efectividad de cada una de las vías de administración, la vía oral suele ser la preferida por resultar más sencilla, aportando similar información<sup>45</sup>. La dosis que se administra varía entre 1,3 y 1,5 mg/kg peso, y los resultados suelen medirse entre 1 y 3 horas después de la administración<sup>4,33,39,45</sup>. Como efectos secundarios de la toma de glicerol se describen, de mayor a menor frecuencia: sed, cefalea, náuseas, vómitos, inestabilidad y el desencadenamiento de vértigo, fundamentalmente posicional, por el llamado mecanismo de «boya» o de «flotación cupular», que pueden hacer intolerable la prueba para el paciente<sup>39,45,46</sup>. El test clásico está definido como positivo cuando se produce una mejora de 10 dB en los umbrales tonales de al menos dos frecuencias consecutivas e, incluso, a veces se exige que sean dos frecuencias entre 0,25 y 1 kHz<sup>4</sup> o una mejora de la discriminación verbal del 15%<sup>33,39,45</sup>.

Un test de glicerol positivo sería indicativo de que existe un HE. Este test podría ser un marcador de diagnóstico precoz, puesto que es más fácil encontrarlo positivo en pacientes que se hallan en fases tempranas y reversibles de la enfermedad o cuando sólo hay pérdida auditiva en frecuencias graves<sup>4,33</sup>. En este sentido, se ha planteado que un test de glicerol positivo en pacientes con una EM atípica (probable o posible) podría señalar aquellos pacientes con riesgo de padecer una EM definitiva en el futuro, aunque esto dista de ser demostrado<sup>33</sup>.

El problema del test de glicerol como marcador precoz es que se estima que su sensibilidad es baja, en torno a un 50%. Por otra parte, el hecho de que sea negativo no supone que no haya un HE<sup>4,39</sup>. En aras de mejorar la sensibilidad de este test, se han utilizado otras técnicas explo-

ratorias para su lectura, como la ECcoG y, especialmente, las OEAd. Se ha descrito la existencia de una correlación entre la presencia de un aumento de la amplitud del PS en la ECocG y el test de glicerol positivo, y se ha visto también cómo con el test de glicerol se producía una reducción de la amplitud de dicho PS<sup>31</sup>. Por el momento se desconoce el comportamiento preciso del PA y del cociente PA/PS con el test de glicerol, y aún no se ha demostrado una mayor sensibilidad de este test cuando se emplea la ECcoG para su lectura. Más exhaustivos son los estudios del test de glicerol valorándolo con OEAd. Dado que se considera que las CCE son los elementos más sensibles al daño por agentes externos o internos, podrían responder de forma más llamativa a la deshidratación de la cóclea producida por el glicerol. Sin embargo, en los estudios revisados no existe una clara correlación entre el resultado del test interpretado con umbrales auditivos y el resultado leído con productos de distorsión, pudiendo mejorar ambos, ninguno o sólo uno de los dos, por lo que se especula con que la afectación de las CCI y la de las CCE podrían seguir caminos diferentes y no ser estrictamente paralelas<sup>4,47</sup>. Donde más positivas son las OEAd y donde más se modifican sus niveles con el test de glicerol es en la banda de frecuencia de 2 kHz. Sakashita comparó los resultados del test de glicerol interpretados con umbrales de tonos puros con los leídos con la función *input/output* (I/O) de las OEAd y con la intensidad máxima de los OEAd obtenidos en las regiones frecuenciales 1, 1,5 y 2 kHz<sup>47</sup>. No hubo correspondencia exacta entre los resultados con los tres elementos de medida, aunque era más frecuente que los que tenían resultados positivos en un parámetro los tuvieran en los otros dos. El uso de los productos de distorsión (valorados por la función I/O y la intensidad máxima de las OEAd) podría proporcionar más sensibilidad a la prueba.

Realmente, uno de los aspectos que se echa de menos son estudios de este tipo con seguimiento de los pacientes a largo plazo para comprobar que la existencia de un supuesto HE se traduce en el desarrollo de una EM definitiva. Damos por hecho que este tipo de estudios no son fáciles, habida cuenta de la caprichosa e irregular evolución de la EM.

## EL PROBLEMA DEL OÍDO CONTRALATERAL. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL

La mayoría de las EM debutan como enfermedad unilateral, estimándose que sólo el 10-15% serían bilaterales desde el inicio<sup>10,39</sup>. El criterio para definir la EM como bilateral está basado fundamentalmente en la presencia de síntomas auditivos bilaterales (hipoacusia, acúfenos, plenitud aural y fluctuación en ambos oídos), dado que la sintomatología vestibular es difícil de atribuir a uno u otro oído. El nivel de pérdida auditiva no tiene por qué ser igual en ambos oídos ni evolucionar de forma paralela<sup>6,10,39,48</sup>.

Otra cuestión aún más controvertida es la del desarrollo de la enfermedad en el oído contralateral. Sobre este aspecto hay estudios tan dispares en la literatura como para dar cifras de incidencia de entre un 4 y un 75%. Hay acuerdo respecto a que la probabilidad de desarrollar una EM en el oído contralateral es mayor cuanto más tiempo de evolución acumule la enfermedad. El problema, como siempre, es la falta de estandarización y la disparidad de criterios empleados para definir la afectación del segundo oído. Cuanto más exigente se es con los criterios, son menores las incidencias de EM que se registran en el oído contralateral<sup>6,20,48-50</sup>. Y es que, aunque lo que suele considerarse como signo objetivo de afectación del oído contralateral es que éste desarrolle hipoacusia, debe ser necesario que además haya otros síntomas auditivos (plenitud aural, acúfenos y fluctuación), dado que los síntomas vestibulares son difíciles de adscribir en muchas ocasiones a un oído en concreto.

El oído contralateral siempre ha sido objeto de interés y es frecuente que se describan alteraciones morfológicas, funcionales o exploratorias que, si bien no llegan a igualar en magnitud a las del oído enfermo, sí permiten diferenciarlo de los oídos de los individuos sanos. Así, no es raro que en los oídos contralaterales de pacientes con EM se encuentren pérdidas auditivas de grado variable en las frecuencias graves, pero esto no significa necesariamente que hayan desarrollado la enfermedad en dicho oído<sup>6,49</sup>. Haginomori ha descrito una mayor prevalencia de OEAE en los oídos contralaterales de pacientes con EM que en los

oídos de sujetos controles normales, aunque las diferencias no eran estadísticamente significativas<sup>12</sup>. Kleine ha referido que la intensidad, tanto de las OEAt como de las OEAd, era en los oídos contralaterales de magnitud intermedia entre los oídos afectados y los oídos de sujetos normales<sup>13</sup>. Por su parte, Conlon encontró alteraciones electrococleográficas altamente sugestivas de HE en un 10% de los oídos contralaterales de pacientes diagnosticados de EM, mientras en la población normal control sólo aparecían en un 2%<sup>51</sup>; Moffat encontró alterados los electrococleogramas en un 35% de los oídos contralaterales<sup>52</sup>. Finalmente, Don ha registrado con la técnica CHAMP un acortamiento patológico de la latencia de la onda V en tres oídos contralaterales de 17 pacientes con EM<sup>13</sup>. Lo que no está demostrado es que los oídos portadores de estas alteraciones lleguen a desarrollar una EM bilateral.

Se pretende encontrar, en suma, un elemento objetivo que permitiera identificar de forma temprana aquellos pacientes susceptibles de desarrollar una EM bilateral, lo que adquiere especial importancia a la hora de planificar el tratamiento por medio de terapias ablativas.

## RESUMEN

La valoración auditiva en la EM tiene tres vertientes de utilidad:

- La primera es el diagnóstico, ya que objetivar la hipoacusia es necesario para poder establecer que nos hallamos ante una EM.
- La segunda es el control evolutivo, dado que la hipoacusia es la variable sintomática que se puede cuantificar con más objetividad. Esta evolución de la función auditiva puede permitir realizar el diagnóstico diferencial con el vértigo migrañoso. Por otra parte, el seguimiento audiométrico puede detectar el desarrollo de la enfermedad en el oído contralateral.
- La tercera es el diagnóstico diferencial. Dado que no existen ni un audiograma ni un comportamiento auditivo patognomónicos, el llegar a poder identificar la EM frente a otras patologías que cursan con hipoacusia neurosensorial descansaría en el desarrollo de técnicas electrofisiológicas como la ECocG, el estudio de las OEA o el CHAMP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Hearing and Equilibrium of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
2. Honrubia V. Fisiopatología del oído interno. Enfermedad de Ménière. En: Gil-Carcedo García LM, Marco Algarra J, Medina J, Ortega del Alamo P, Suárez Nieto C, et al. (eds.). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Madrid: Proyectos Médicos; 1999. p 834-57.
3. Salt AN. Regulation of endolymphatic fluid volume. *Ann N Y Acad Sci* 2001;942:306-12.
4. Magliulo G, Cianfrone G, Triches L, Altissimi G, D'Amico R. Distortion-Product Otoacoustic Emissions and glycerol testing in endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2001;111:102-9.
5. Fetterman BL. Distortion-Product Otoacoustic Emissions and cochlear microphonics: relationships in patients with and without endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2001;111:946-54.
6. Pérez R, Chen JM, Nedzelski JM. The status of the contralateral ear in established unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:1373-6.
7. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antolí Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
8. Gates GA. Ménière's disease review 2005. *J Am Acad Audiol* 2006;17:16-26.
9. Miller MH. Ménière's disease. *J Am Acad Audiol* 2006;17:4-5.
10. Brandt T. Ménière's disease. En: Brandt T (ed.). *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer-Verlag; 1999. p 83-98.
11. Chen CN, Young YH. Differentiating the cause of acute sensorineural hearing loss between Ménière's disease and sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 2006;126:25-31.
12. Haginomori SI, Makimoto K, Tanaka H, Araki M, Takenaka H. Spontaneous otoacoustic emissions in humans with endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2001;111:96-101.
13. Kleine E, Mateijsen DJM, Wit HP, Albers FWJ. Evoked otoacoustic emissions in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:510-6.
14. Mateijsen DJ, Van Hengel PW, Van Huffelen WM, Wit HP, Albers FW. Pure-tone and speech audiometry in patients with Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:379-87.
15. Hof-Duin NJ, Wit HP. Evaluation of low-frequency biasing as a diagnostic tool in Ménière patients. *Hear Res* 2007;231:84-9.
16. Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Ménière's-associated sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005;26:890-5.
17. Don M, Kwong B, Tanaka C. A diagnostic test for Ménière's disease and cochlear hydrops: impaired high-pass noise masking of auditory brainstem responses. *Otol Neurotol* 2005;26:711-22.
18. Don M, Kwong B, Tanaka C. An alternative diagnostic test for active Ménière's disease and cochlear hydrops using high-pass noise masked responses: the complex amplitude ratio. *Audiol Neurotol* 2007;12:359-70.
19. Salesa E, Boix JM. Audiometría supraliminar. En: Salesa E, Perelló E, Bonavida A (eds.). *Tratado de Audiología*. Barcelona: Masson; 2005. p: 119-25.
20. Savastano M, Guerrieri V, Marioni G. Evolution of audiometric pattern in Ménière's disease: long-term survey of 380 cases evaluated according to the 1995 guidelines of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *J Otolaryngol* 2006;35:26-9.
21. Noguchi Y, Nishida H, Tokano H, Kawashima Y, Kitamura K. Comparison of acute low-tone sensorineural hearing loss versus Ménière's disease by electrocochleography. *Ann Otol Rhinol laryngol* 2004;113:194-9.
22. Ries DT, Rickert M, Schlauch RS. The peaked audiometric configuration in Ménière's disease: disease related? *J Speech Lang Hear Res* 1999;42:829-43.
23. Shea JJ Jr. Classification of Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 1993;14:224-9.
24. Battista RA. Audiometric findings of patients with migraine-associated dizziness. *Otol Neurotol* 2004;25:987-92.
25. Salesa E. Impedanciometría. En: Salesa E, Perelló E, Bonavida A (eds.). *Tratado de Audiología*. Barcelona: Masson; 2005. p: 199-210.
26. Hall JW III. Electrocochleography. Protocols and procedures. En: Hall JW III *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, Allyn and Bacon; 2007. p. 109-34.
27. Ge X, Shea JJ. Transtympanic electrocochleography: a 10-year experience. *Otol Neurotol* 2002;23:799-805.
28. Ferraro JA, Durrant JD. Electrocochleography in the evaluation of patients with Ménière's disease/endolymphatic hydrops. *J Am Acad Audiol* 2006;17:45-68.
29. Chung WH, Cho DY, Choi JY, Hong SH. Clinical usefulness of extratympanic electrocochleography in the diagnosis of Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2004;25:144-9.
30. Ghosh S, Gupta AK, Mann SS. Can electrocochleography in Ménière's disease be noninvasive? *J Otolaryngol* 2002;31:371-5.
31. Hall JW III. Electrocochleography. Clinical Applications and Populations. En: Hall JW III *New Handbook of Auditory Evoked Responses*. Boston: Pearson Education, Allyn and Bacon; 2007. p. 109-34.
32. Conlon BJ, Gibson WP. Electrocochleography in the diagnosis of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2000;120:480-3.
33. Kimura H, Aso S, Watanabe Y. Prediction of progression from atypical to definite Ménière's disease using electrocochleography

- and glycerol and furosemide tests. *Acta Otolaryngol* 2003;123:388-95.
34. Campbell KC, Abbas PJ. Electrocochleography with postural changes in perilymphatic fistula and Meniere's disease: case reports. *J Am Acad Audiol* 1993;4:376-83.
  35. Selmani Z, Pykkö I, Ishizaki H, Ashammakhi N. Use of electrocochleography for assessing endolymphatic hydrops in patients with Lyme disease and Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2002;122:173-8.
  36. Ikino CM, Almeida ER. Summating potential-action potential waveform amplitude and width in the diagnosis of Ménière's disease. *Laryngoscope* 2006;116:1766-9.
  37. Ge NN, Shea JJ, Orchik DJ. Cochlear microphonics in Ménière's disease. *Am J Otol* 1997;18:58-66.
  38. Yamasoba N, Sugawara M, Kikuchi S, Yagi M, Harada T. An electrocochleographic study of acute low-tone sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993;250:418-22.
  39. Pérez Fernández N, Quesada Martínez JL. Enfermedad de Ménière. En: Bartual Pastor J, Pérez Fernández N (eds.). *El sistema vestibular y sus alteraciones*. Barcelona: Masson; 1999. p 351-64.
  40. De Valck CGJ, Claes GME, Wuyts FL, Van de Heyning PH. Lack of diagnostic value of high-pass noise masking of auditory brainstem responses in Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2007;28:700-7.
  41. Kemp DT. The basics, the science, and the future potential of Otoacoustic Emissions. En: Robinete MS, Glatcke TJ (ed.). *Otoacoustic Emissions. Clinical Applications*. New York: Thieme; 2007. p 7-42.
  42. Bright KE. Spontaneous Otoacoustic Emissions in populations with normal hearing sensitivity. En: Robinete MS, Glatcke TJ (eds.). *Otoacoustic Emissions. Clinical Applications*. New York: Thieme; 2007. p 69-86.
  43. Hall JW III. Distortion Product and Transient Evoked OAEs: effect of peripheral auditory dysfunction and hearing loss. En Hall JW III ed. *Handbook of Otoacoustic Emissions*. San Diego: Singular; 2000. p 223-70.
  44. Cianfrone G, Ralli G, Fabbriatore M, Altissimi G, Nola G. Distortion product otoacoustic emissions in Ménière's disease. *Scand Audiol* 2000;29(2):111-9.
  45. Padoan S. Oral versus iv. administration of the glycerol test: side-effects and usefulness. *Acta Otolaryngol* 2003;123:482-7.
  46. Brandt T. Positional nystagmus/vertigo with specific gravity differential between cupula and endolymph (buoyancy hypothesis). En: Brandt T (ed.). *Vertigo. Its Multisensory Syndromes*. London: Springer-Verlag; 1999. p 285-88.
  47. Sakashita T, Shibata T, Yamane H, Hikawa C. Changes in input/output function of distortion product otoacoustic emissions during the glycerol test in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004;554:26-9.
  48. Greven AJ, Oosterveld WJ. The contralateral ear in Ménière disease. *Arch Otolaryngol* 1975;101:608-12.
  49. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-61.
  50. Kodama A, Kitahara M, Kitanishi T. Clinical findings in Ménière's disease with fluctuant hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1995;519:227-9.
  51. Conlon BJ, Gibson JPR. Ménière's disease: the incidence of hydrops in the contralateral asymptomatic ear. *Laryngoscope* 1999;109:1800-2.
  52. Moffat DA, Baguley DM, Harries ML, Atlas M, Lynch CA. Bilateral electrocochleographic findings in unilateral Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992.



## 4. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE. VALORACIÓN VESTIBULAR

María Soledad Boleas Aguirre, Lourdes Montes-Jovellar González, Noelia Sánchez-Ferrándiz, Nicolás Pérez Fernández

### INTRODUCCIÓN

Si bien el diagnóstico de la enfermedad de Ménière (EM) es eminentemente clínico, apoyado por una buena exploración, se revisan a continuación los hallazgos en diversas pruebas de evaluación de la función vestibular en los pacientes con EM.

### ELECTRONISTAGMOGRAFÍA (ENG) Y VIDEONISTAGMOGRAFÍA (VNG)

#### Nistagmo espontáneo y provocado

La exploración del nistagmo debe ser diferenciada claramente si es en la fase aguda o en intercrisis. La primera situación ha sido revisada en el capítulo 2 de esta parte de la Ponencia. En éste vamos a analizar fundamentalmente la situación intercrítica, que en líneas generales ha sido objeto de intenso estudio, con resultados en ocasiones contradictorios<sup>1-4</sup>.

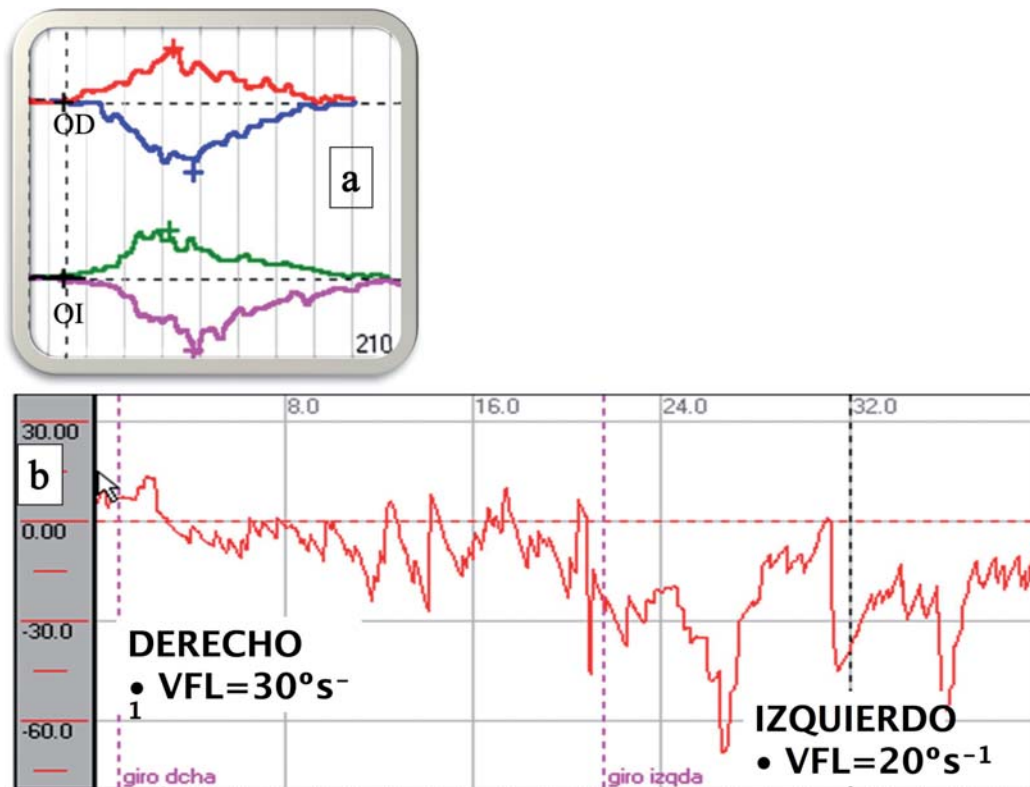
El hallazgo de nistagmo espontáneo o posicional es muy dispar. Hay referencias en las que se menciona que no es un hallazgo relevante<sup>5-6</sup>, mientras que en otras advierten de su presencia en un número que oscila entre el 17 y el 87% de pacientes estudiados<sup>7-8</sup>. Esta diferencia en la incidencia del hallazgo es probable que tenga que ver con la forma de interpretarlo. Pero no podemos desdeñar la situación del paciente: tiempo de evolución de la enfermedad, frecuencia de crisis, tiempo entre la última crisis y la exploración vestibular, y obtención de los datos (serie de pacientes en tratamiento médico o quirúrgico, hospital de referencia, centro monográfico, hospital general), entre otros.

Nosotros, en una serie de 212 pacientes, encontramos nistagmo espontáneo en el 30% de ellos<sup>9</sup>. En cuanto al lado hacia el que bate el nistagmo en el periodo intercrisis, en algunos estudios se ha visto con más frecuencia nistagmo hacia el lado sano<sup>1,8</sup>, mientras que en otros casos era hacia el lado afecto<sup>3</sup>.

No deja de ser interesante el hallazgo también de nistagmo de posición. En la fase intercrítica, el nistagmo de posición más frecuente es el Nylen tipo 1 (persistente, de dirección cambiante con los cambios de posición) y el Nylen tipo 2 (persistente, de dirección fija), que se hace más intenso cuando el paciente gira la cabeza hacia el lado enfermo<sup>4</sup>. Se debe advertir de la necesidad de diferenciar el nistagmo de posición como signo en el contexto de la EM (figura 1) del nistagmo de posición en el contexto de un VPPB asociado a la EM. En este último caso, además del signo, el paciente refiere una importante sensación de vértigo con los cambios posturales, que coincide con los hallazgos de una posible cúpula o canalitiasis del conducto semicircular horizontal.

#### Prueba calórica

Esta es la prueba de más peso en estos pacientes y la que se debe realizar siempre para: 1) conocer el grado funcional del oído afecto; 2) asegurar que el lado supuestamente sano (o no sintomático) en el caso de EM unilateral no es el lado hipofuncionante; 3) en caso de formas bilaterales, determinar correctamente si se trata de un verdadero síndrome vestibular bilateral o si hay un lado más deteriorado que el otro. La importancia de esta prueba queda resaltada por el hallazgo, entre otros, de una paresia canali-



Paciente diagnosticada de una EM de oído derecho. Enfermedad iniciada hace un año; última crisis tres meses antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica es normal; la paresia canalicular (A) es derecha y del 1%. El único hallazgo reseñable es (B) un nistagmo de posición de dirección cambiante ageotrópico, más intenso en el decúbito o giro cefálico hacia la derecha, no acompañado de sensación de vértigo.

Figura 1

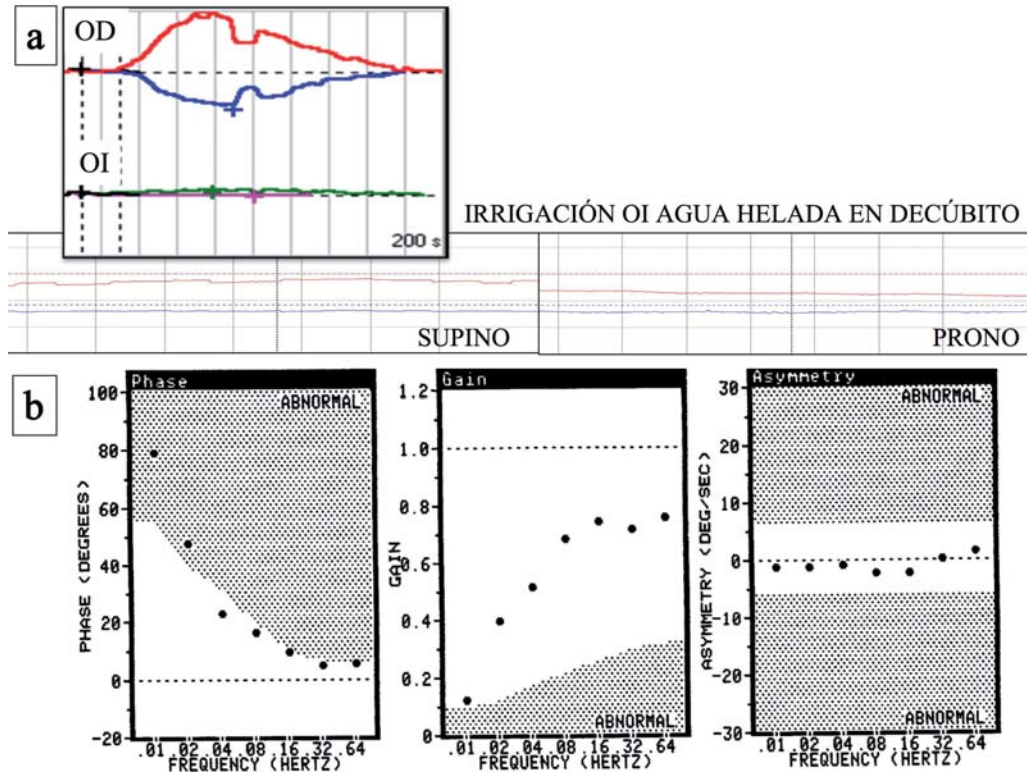
cular (PC) significativa en el oído supuestamente sano del 5% de pacientes con EM unilateral.

La mayor parte de los pacientes con EM tienen alguna alteración en la prueba calórica. Esta respuesta calórica puede ofrecer cuatro resultados: normal, PC con un valor medio de en torno al 24,3%<sup>4</sup>, preponderancia direccional (PD) y una combinación de las dos últimas.

En el 48-78% de los pacientes se detecta una PC que frecuentemente coincide con el lado de la lesión<sup>3,4,10</sup>. Dicha hipofunción puede ser incluso total, con ausencia completa de respuesta, confirmada con agua helada (arreflexia calórica) en el 6-11% de los pacientes (figura 2); pero la prueba también puede ser normal, como hemos visto en el 26% de los pacientes<sup>9</sup>.

### Evolución de la EM

Se ha constatado que la respuesta calórica disminuye conforme se prolonga la enfermedad, pero de una manera no uniforme. Cuando se analiza el resultado durante un periodo corto de seguimiento (tres años), no se detectan cambios significativos en la respuesta calórica en el 5% de los casos, fluctuación en el 23% y disminución de la respuesta calórica en el oído afecto en el 19%. Esto refleja el tiempo de duración de la enfermedad, que era mayor en el primer grupo, e indica que la reducción u oscilación de la respuesta calórica es más frecuente en pacientes con evolución más corta de la enfermedad y que sucede de modo más frecuente y marcado durante el primer año de evolución; en los años sucesivos sólo existe un aumento ligero en los valores medios de la PC<sup>11</sup>.



Paciente diagnosticado de una EM de oído izquierdo. Enfermedad iniciada hace ocho años; última crisis seis meses antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica hacia la izquierda es patológica; la paresia canalicular (A) es izquierda y del 91%. No hay nistagmo espontáneo y la irrigación del oído izquierdo con agua helada, tanto en posición de decúbito supino como prono, no genera nistagmo alguno: es una arreflexia vestibular. En la prueba rotatoria (B) se observa un adelanto de fase.

Figura 2

En otro estudio no se detectaron diferencias en el valor de PC entre grupos de pacientes con diferente evolución de la enfermedad (frecuencia de crisis); por este motivo, sus autores suponen, como en los casos anteriores, que la afectación en la respuesta calórica sucede de modo precoz en el curso de la enfermedad<sup>12</sup>. No parece tener que ver con el número de crisis de vértigo ni depende de la edad y el sexo del paciente<sup>9</sup>.

### Preponderancia direccional

Es relativamente frecuente encontrar signos no localizadores en la exploración vestibular de estos pacientes y, más en concreto, nistagmo espontáneo, posicional y preponderancia direccional. Esta última se detecta en casi el 35% de los pacientes explorados y puede ser tanto hacia el lado

afecto como hacia el contrario<sup>3,9</sup>. Es un signo dinámico que depende de la fase del nistagmo espontáneo poscrítico en que se encuentre el paciente y de la sensibilidad de las neuronas tipo Ia en el núcleo vestibular medial.

### EM bilateral

En los casos de EM bilateral, la respuesta calórica es normal sólo en el 9,1% y se detecta una arreflexia bilateral en casi el 25% de los pacientes. La paresia canalicular se correlaciona con el lado de mayor deterioro auditivo y, cuando éste es muy asimétrico, puede encontrarse en la exploración nistagmo espontáneo con más tendencia a batir hacia el lado peor. Sin embargo, ni la PD ni el nistagmo espontáneo ni el posicional se correlacionan con hipoacusia<sup>4</sup>.



### Prueba calórica y audición

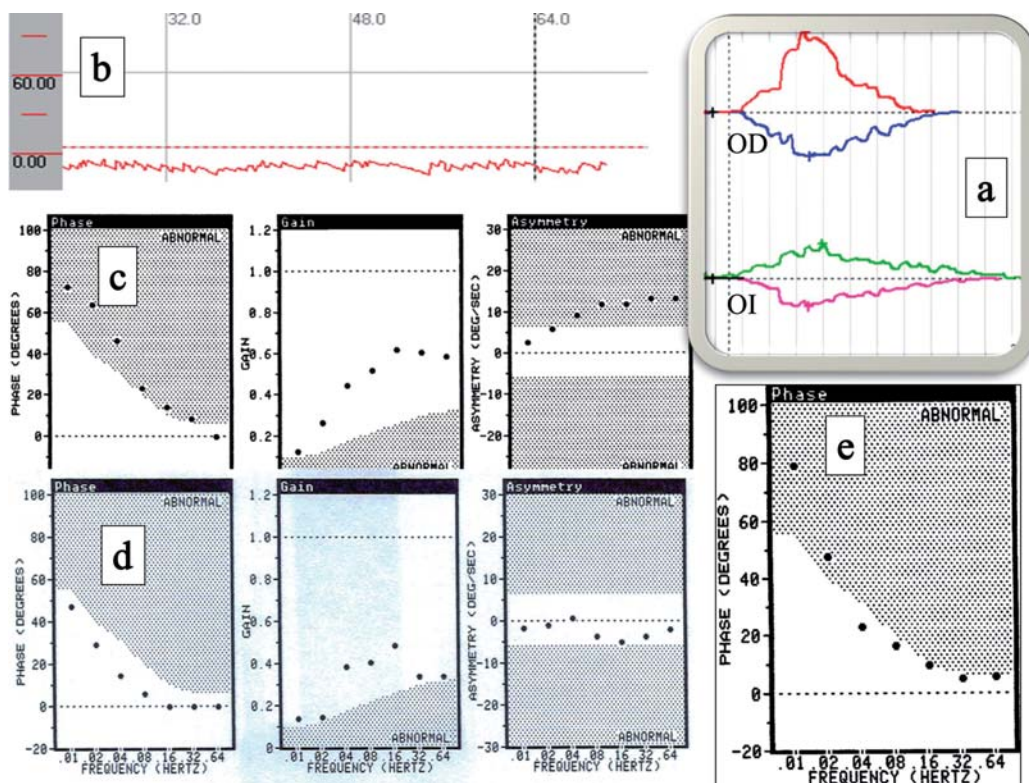
En los diversos estudios en los que se ha valorado la afectación auditiva y vestibular en pacientes con EM, no se obtiene correlación entre umbral tonal medio audiométrico y grado de PC, ni al considerar independientemente el umbral para bajas o altas frecuencias. Tampoco hay correlación entre número y frecuencia de crisis y paresia canalicular o umbral tonal. Además, el mayor número de crisis se da en pacientes con menor paresia canalicular y menor umbral<sup>13</sup>.

Esto puede ser debido a varias causas, entre las que merece la pena mencionar: 1) una variación intraindividual en

la respuesta calórica, que es independiente de la fluctuación en la audición<sup>11</sup>; 2) cierta compartimentalización funcional en el oído interno, que también explica hallazgos quirúrgicos sorprendentes<sup>14</sup>; 3) repercusión desigual de una canalopatía según la mayor o menor presencia de canales de potasio en los elementos sensoriales del vestíbulo y de la cóclea<sup>15</sup>.

### PRUEBA ROTATORIA

En pacientes con EM, la prueba rotatoria es un magnífico complemento de estudio de la función vestibular (figura 3). El criterio fundamental es su utilidad en el seguimiento de los pacientes, dado que, si el posicionamiento del pacien-



Paciente diagnosticado de una EM de oído izquierdo. Enfermedad iniciada hace seis años; última crisis dos meses antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica hacia la izquierda es patológica; la paresia canalicular (A) es izquierda y del 32%, y la preponderancia direccional es hacia la derecha y del 29%. Hay un nistagmo espontáneo derecho (B) que explica el hallazgo de la preponderancia direccional. La prueba rotatoria es normal en el límite. Esta paciente fue tratada con gentamicina intratimpánica y en el seguimiento la paresia canalicular se convirtió en arreflexia; el resultado en la prueba rotatoria se refleja en C. Con la progresión del proceso de compensación vestibular queda la arreflexia y en la prueba rotatoria un retraso de fase en frecuencias bajas, siendo la ganancia y la simetría normales.

Figura 3

te es el correcto, el estímulo aplicado será siempre igual. De esta manera se logra analizar los cambios de la respuesta en virtud de las alteraciones en el receptor periférico<sup>16</sup>. Desafortunadamente, implica siempre el estímulo de ambos oídos, motivo por el que sólo se registra una respuesta patológica cuando la paresia canalicular es muy intensa<sup>17</sup>. De los diferentes parámetros en la prueba de aceleración sinusoidal armónica, la medición de la fase es bastante reproducible y es el parámetro más sensible<sup>18</sup>.

## POSTUROGRAFÍA

### Posturografía estática

El número de pacientes con EM en los que la velocidad de balanceo (*sway velocity*, SV) con ojos abiertos es normal tiende a disminuir conforme progresa la enfermedad. En el 73% de sujetos con duración de los síntomas menor de cuatro semanas, el resultado en SV es normal. Sin embargo, el porcentaje de SV normal disminuye conforme progresa la enfermedad, de modo que sólo el 38% de los pacientes con más de 20 años de evolución tienen resultados normales. De media, el 58% tiene un resultado normal en el SV con ojos abiertos y el 55% lo tiene normal con ojos cerrados.

La correlación con el grado de paresia canalicular es controvertida. Los sujetos con EM bilateral tienen unos valores de SV con ojos abiertos y cerrados mayores que los de los unilaterales, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas<sup>19</sup>.

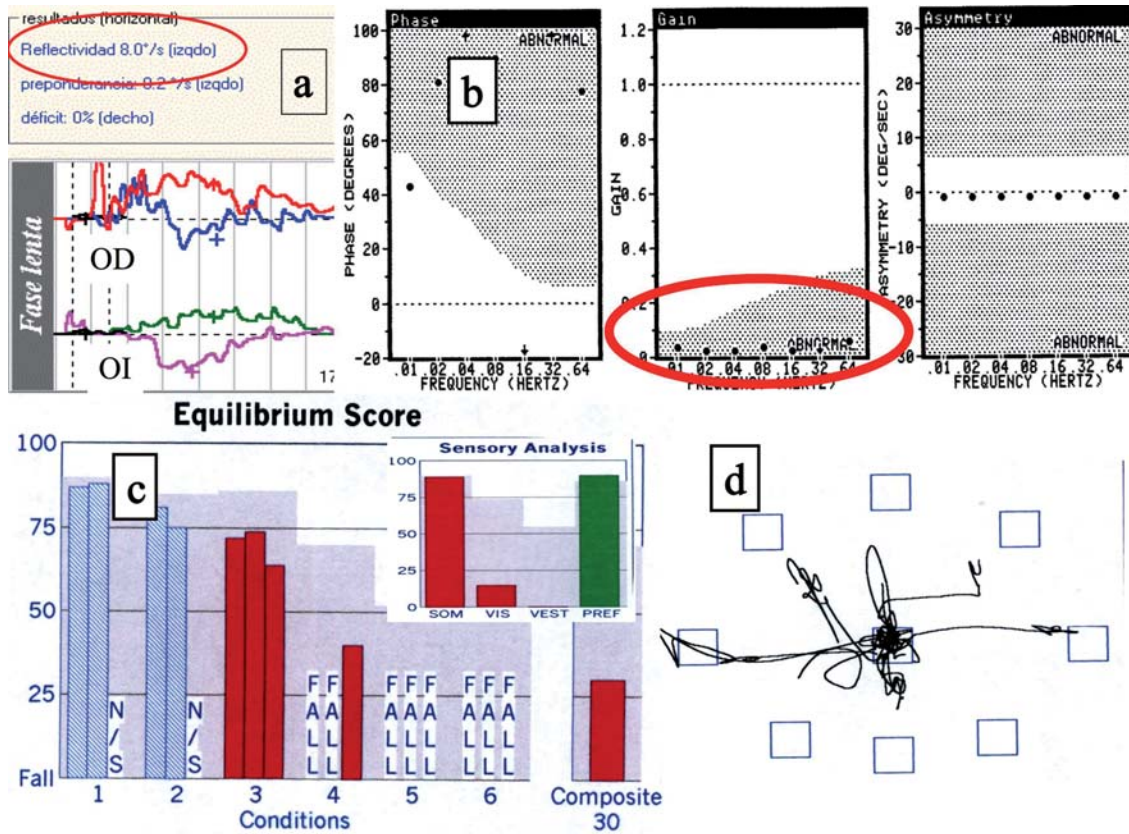
### Posturografía dinámica

El empleo de la posturografía dinámica computarizada (PDC) en pacientes con alteraciones del equilibrio proporciona información sobre el estado funcional del equilibrio, permite cuantificar la capacidad del sujeto para mantener estable su centro de gravedad, contribuye en la valoración del grado en el que el sujeto es capaz de utilizar los diferentes tipos de información sensorial e informa del estado funcional en el curso de la enfermedad y de la eficacia de la rehabilitación<sup>20-21</sup>. Sin embargo, no es útil para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares porque proporcio-

na una valoración global del equilibrio, y no específica del sistema vestibular (figura 4). Se ha visto que los pacientes con EM muestran un área de balanceo mayor que los sujetos controles independientemente de la condición visual. Es más, en algunos sujetos el balanceo es mayor con ojos cerrados que con ojos abiertos<sup>22</sup>. Al analizar la correlación con los hallazgos audiométricos, los resultados de las condiciones 5 y 6, del *overall balance score* y del VEST (que es la medición de la importancia relativa de la información vestibular para el mantenimiento del equilibrio), se encuentra una relación estadísticamente significativa entre el umbral audiométrico y los valores de la PDC, especialmente en sujetos con mayor deterioro auditivo.

Es de gran importancia el hallazgo de la correlación estadísticamente significativa de los parámetros de la PDC con respecto al tiempo transcurrido desde la última crisis de vértigo<sup>20</sup>. Basándose en lo anterior, se proponen unos rangos de valores probables en los parámetros de la PDC y se establecen tres categorías de actividad de la enfermedad que clasifican a los pacientes en: «posataque reciente» (menos de una semana desde el anterior episodio de vértigo), «posataque tardío» (de una semana a 60 días desde el anterior ataque) e «inactivo» (cuando han transcurrido más de 60 días desde el último vértigo típico). Estos autores encuentran que los valores medios en los cuatro parámetros anteriores son más bajos en el grupo de «posataque reciente». Además, los valores de la condición 5, *mean overall balance* y VEST (no los de la condición 6) son significativamente diferentes entre los grupos «posataque tardío» e «inactivo». Así se comprueba que existe una correlación moderada entre valores de la PDC y el tiempo transcurrido desde el último episodio de vértigo. La mayor correlación se establece con la condición 5 y el resultado VEST.

Un fenómeno muy relevante y de gran interés es el análisis de la importancia que otros elementos sensoriales tienen en el mantenimiento del equilibrio de estos pacientes (figura 5). Como luego veremos, el fenómeno de dependencia visual, tan frecuente en pacientes con EM, es corroborado por estudios con potenciales evocados miogénicos vestibulares (*vestibular evoked myogenic potential* o VEMP). También se sabe que los pacientes con EM, después de la



Paciente de 64 años, diabético y diagnosticado de una EM bilateral, que acude por inestabilidad. Enfermedad iniciada hace 14 años; última crisis siete meses antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica hacia ambos lados es patológica; en la prueba calórica destaca una arreflexia bilateral (A) confirmada en la prueba rotatoria (B). En la PDC (C) hay un patrón de déficit combinado vestibular y visual, así como somatosensorial. En el estudio de los límites de estabilidad (D) llama la atención la limitación en el desplazamiento antero-posterior tan marcada.

Figura 4

cirugía (neurectomía vestibular), modifican su patrón de preferencia, pasando de ser preferentes visuales a somatosensoriales, y viceversa<sup>22</sup>. La importancia de este fenómeno en el devenir del paciente es todavía desconocido, pues no se sabe exactamente por qué en un momento dado un paciente va a recabar la mayor información de uno u otro sentido para mantener la estabilidad.

### POTENCIALES EVOCADOS MIOGÉNICOS VESTIBULARES

Los VEMP son potenciales inhibitorios amplios (60-300  $\mu$ V) de corta latencia (8 ms), detectados en el músculo esternocleidomastoideo tónicamente contraído y que son inducidos por *clicks* breves (0,1 ms) e intensos (>90 dB SPL), o

*tonos puros* de presentación monoaural ipsilateral. Existe evidencia de que los VEMP son un reflejo vestibulocólico cuya aferencia proviene de las neuronas del sáculo acústicamente estimulables. Estas señales se conducen al sistema nervioso central a través del nervio vestibular inferior. Por lo tanto, los VEMP se pueden utilizar como una prueba de función otolítica y vestibular periférica.

El estudio de los VEMP es un campo en constante evolución. Existen diferentes sistemas de registro y su empleo clínico es incipiente. Hasta el momento, en la mayor parte de las publicaciones se refleja la utilización de estímulos tipo *tono puro*, generalmente de 0,5 kHz, y los resultados se expresan comúnmente como amplitud y latencia de res-

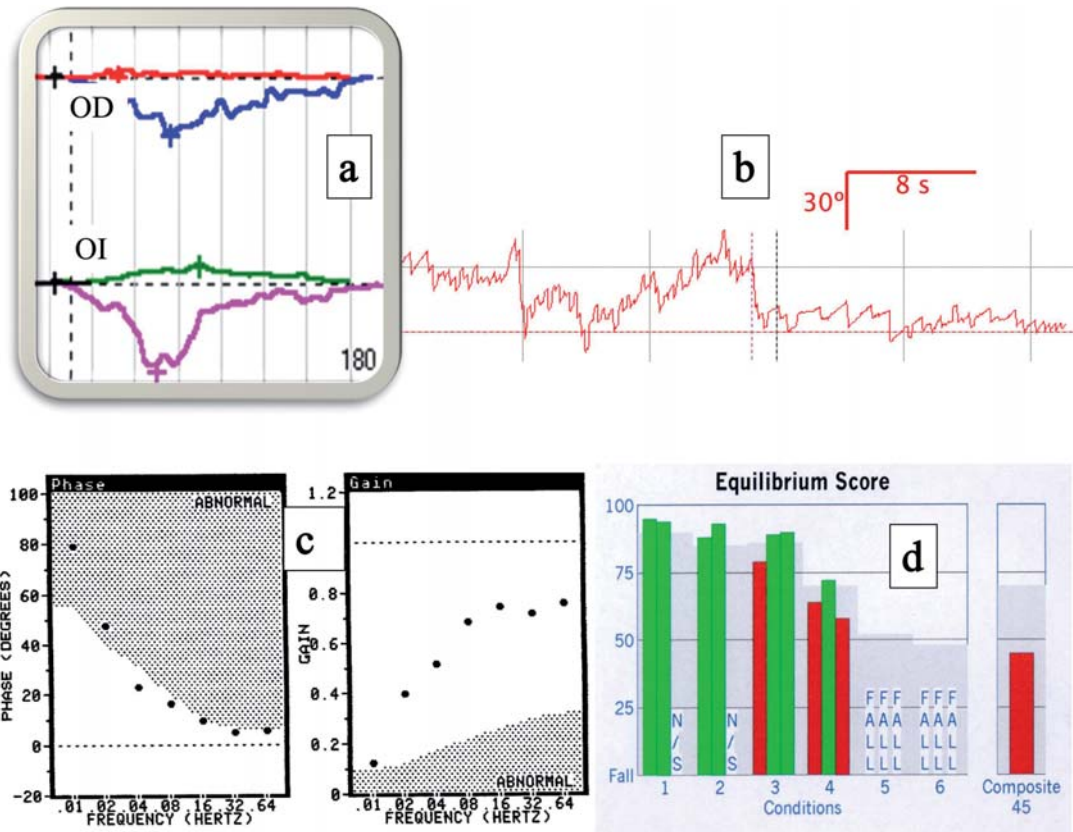


Figura 5

Paciente diagnosticada de una EM de oído derecho. Enfermedad iniciada hace ocho años; última crisis cinco meses antes de las pruebas. La maniobra oculocefálica es normal; la paresia canalicular (A) es derecha y del 29%, y la preponderancia direccional es izquierda y del 50%. Hay un nistagmo de agitación cefálica (B) monofásico parético y en la prueba rotatoria hay un retraso de fase significativo en frecuencias bajas de estimulación. En la prueba de organización sensorial hay un patrón de déficit vestibular, pero de preferencia visual, que explica la clínica de inestabilidad más grave en entornos visualmente agresivos (centros comerciales, plazas, etc.).

puesta. La respuesta frecuencial (*frequency tuning*) de los VEMP en sujetos normales muestra que la mejor respuesta y el umbral más bajo se consiguen estimulando con la frecuencia de 0,5 kHz. En este sentido, la mayor amplitud de la respuesta en sujetos normales se consigue con estímulos de 0,5 kHz.

En muchos pacientes con EM se ha demostrado la existencia de hidrops cócleo-sacular y, de hecho, el sáculo es la segunda localización más frecuente de hidrops. Por tanto, resulta lógico suponer que la alteración del movimiento mecánico del sáculo distendido por el hidrops ocasione una alteración de la respuesta de los VEMP en la EM<sup>23</sup>: ausencia de respuesta o aumento de la latencia. Además, se ha

comprobado que la ausencia de respuesta en el lado afecto se correlaciona con la hipoacusia en frecuencias bajas, no con la paresia canalicular y sí con un resultado patológico en la condición 5 de la posturografía dinámica. Esto es congruente con el comentario anterior acerca de la preferencia visual en pacientes con EM en los que ahora podemos concretar cuándo hay una alteración en la función de la mácula del sáculo<sup>24</sup>.

Con respecto a la respuesta de los VEMP y el tiempo de evolución de la EM, se ha identificado un aumento de la amplitud de la respuesta en las fases iniciales de la enfermedad y una disminución de la amplitud o una ausencia de la misma en estadios avanzados. El aumento de la

amplitud se atribuye a la dilatación en el laberinto membranoso del vestíbulo, que puede llegar a contactar con la platina del estribo, lo cual conduciría a un aumento de la sensibilidad de la respuesta del sáculo<sup>25</sup>. Por otra parte, la disminución de la amplitud de la respuesta en la enfermedad más avanzada podría deberse a una marcada dilatación del sáculo y a la atrofia del epitelio sensorial. Por último, la ausencia de respuesta se produciría por el colapso del sáculo sobre el epitelio sensorial. Debido a lo anteriormente expuesto, parece ser que los VEMP pueden ser útiles en la identificación del estadio precoz o final de la EM<sup>26</sup>.

Es interesante mencionar el hallazgo de cambios y modificaciones en los parámetros de la respuesta en pacientes con EM después de la administración de glicerol o furosemida, de tal manera que se registra un aumento de la amplitud o la aparición de la respuesta en pacientes sin ella previamente<sup>27</sup>.

Al analizar en detalle la respuesta frecuencia a frecuencia en oídos de pacientes con EM, se han constatado alteraciones significativas en los VEMP: 1) elevación del umbral de aparición de los VEMP para distintas frecuencias (0,25, 0,5 y 1 kHz); 2) alteración de la respuesta frecuencial, es decir, el umbral a 0,5 kHz es mayor que a 1 kHz. Esto podría deberse a las características frecuenciales de la transmisión de energía a lo largo de los fluidos laberínticos y su acoplamiento con la resonancia del sáculo. Por lo tanto, se especula que estos resultados de los VEMP en EM se deben a la distorsión estructural del sáculo por el hidrops. Además, existe un gradiente en la elevación de los umbrales y en los cambios de la respuesta frecuencial que dependen de la gravedad de la enfermedad. De hecho, los VEMP están ausentes en el 13% de los oídos no afectados en EM unilateral y en el 18% de los oídos afectados. Sin embargo, no se detectan en el 41% de los que tienen crisis de Tumarkin<sup>28</sup>. La mayor diferencia de respuesta entre los distintos grupos diagnósticos expuestos previamente corresponde al umbral en respuesta a estímulo de 0,5kHz. Por lo tanto, esta respuesta sería la que mejor reflejaría dicho cambio. También se promulga el in-

terés de estudiar en la EM la respuesta de los VEMP para diferentes frecuencias de estímulo, con el fin de identificar la respuesta frecuencial característica del sáculo. Por todo ello, parece que es una prueba prometedora para el seguimiento de estos pacientes.

Algunos autores han valorado la respuesta de los VEMP en crisis aguda de vértigo en EM y la evolución de la misma. En las primeras 24 horas del episodio de vértigo, el 67% de los sujetos tenían una alteración de la respuesta de los VEMP. Pasadas 48 h, en la mitad de los casos la respuesta se normalizaba, mientras que en la otra mitad seguía alterada<sup>29</sup>. También se ha determinado la existencia de una relación entre los resultados de los VEMP y el estadio de la EM según los criterios de la AAO-HNS: la diferencia de amplitud interaural de los VEMP (diferencia de amplitud pico a pico de la onda p13 y n23 del oído derecho e izquierdo dividida por la suma de las diferencias de dichas amplitudes) se correlaciona con el estadio de la enfermedad.

Por lo expuesto anteriormente, parece ser que los VEMP pueden ayudar a la identificación del hidrops sacular presintomático, especialmente en el oído contralateral (asintomático), en pacientes con EM unilateral. De hecho, se ha identificado un patrón de respuesta de los VEMP «*tipo Ménière*» que aparece en el 27% de los oídos asintomáticos de pacientes con EM unilateral. La hipótesis es que, si un paciente con EM unilateral fuera a desarrollar EM bilateral, el hidrops endolinfático asintomático o presintomático que tendría en segundo oído se reflejaría como alteraciones «*tipo Ménière*» de la respuesta de los VEMP. Esto supondría la posibilidad de detectar un hidrops sacular previo a la afectación clínica bilateral de EM. La detección de respuesta «*tipo Ménière*» en el 27% de oídos asintomáticos de pacientes con EM es un porcentaje parecido al de afectación clínica del segundo oído reflejada en estudios epidemiológicos de seguimiento y que lo cifra en el 31-37%, y a los hallazgos en otoemisiones acústicas de productos de distorsión<sup>29</sup>, y ambas son similares a la prevalencia de hidrops sacular en los estudios histológicos de huesos temporales contralaterales de sujetos con EM unilateral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pfaltz CR, Matéfi L. Ménière's disease-or syndrome. A critical review of diagnose criteria. In Vosteen KH, et al. (eds.). Ménière's Disease. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1982. p. 1-10.
2. McClure JA, Copp JC, Lycett P. Recovery nystagmus in Ménière's disease. *Laryngoscope* 1981;91:1727-37.
3. Hulshof JH, Baarsma EA. Vestibular investigations in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1981;92:75-81.
4. Dobie RA, Syder JM, Donaldson JA. Electronystagmographica and audiologic findings in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1982;94:19-27.
5. Wilmot TJ. Vestibular analysis in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1974;88:295-306.
6. Stefanelli M, Mira E, Schmid R, Lombardi R. Quantification of vestibular compensation in unilateral Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1978;85:411-9.
7. Pfaltz CR. Vestibular diagnosis in Ménière's disease. *Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1976;212:321-9.
8. Bouche J, Frèche C, Tronche R. Etude statistique des données électro-nystagmographiques de 250 cas de maladie de Ménière en période intercritique. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac (Paris)* 1977;94:365-75.
9. Sánchez-Ferrándiz N. Factores implicados en la toma de decisión para la indicación de dos modalidades terapéuticas (tratamiento médico o gentamicina intratimpánica) en pacientes con enfermedad de Ménière. Abril 2006. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra.
10. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol [Suppl] (Stockh)* 1984;406:72-7.
11. Hulshof JH, Baarsma EA. Follow-up vestibular examination in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1981;92:397-401.
12. Angelborg C, Klockhoff I, Stahle J. The caloric response in Ménière's disease during spontaneous and glycerin-induced changes of the hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1971;71:462-8.
13. Tsutsumi T, Kobayashi M, Koda H, Kitamura K. Clinical characteristics of audio-vestibular impairment in Ménière's disease: does vestibular function deteriorate in accordance with cochlear function? *Acta Otolaryngol* 2003;123:396-400.
14. Ars B, Claes J, Casselman J, Ars-Piret N. Preservation of cochlear function after extensive labyrinthine destruction. *Am J Otol* 1996;17:40-5.
15. Jen JC. Recent advances in the genetics of recurrent vertigo and vestibulopathy. *Curr Opin Neurol* 2008;21:3-7.
16. Pérez N, Rama-López J. Vestibular function at the end of intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease. *J Vestib Res* 2005;15:49-58.
17. Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Pérez Fernández N. Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2006;27:945-50.
18. Olson J, Wolfe J. Comparison of subjective symptomatology and responses to harmonic acceleration in patients with Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90(86):15-7.
19. Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Postural instability in Ménière's disease. *J Vestib Res* 2004;14:37-46.
20. Soto A, Labella T, Santos S, del Río M, Lirola A, Cabañas E, Elhendi W. The usefulness of computerized dynamic posturography of the study of equilibrium in patients with Ménière's disease: correlation with clinical and audiologic data. *Hearing Research* 2004;196:26-32.
21. Pérez N, Santandreu E, Benítez J, Rey-Martínez J. Improvement of postural control in patients with peripheral vestibulopathy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:414-20.
22. Lacour M, Barthelemy J, Borel L, et al. Sensory strategies in human postural control before and after unilateral vestibular neurectomy. *Exp Brain Res* 1997;115:300-10.
23. Rauch SD. Vestibular myogenic potentials. *Curr Opin Head Neck Surg* 2006;14:299-304.
24. de Waele C, Huy PT, Diard JP, et al. Saccular dysfunction in Ménière's disease. *Am J Otol* 1999;20:223-32.
25. Nadol JB Jr. Positive "fistula sign" with an intact tympanic membrane. Clinical report of three cases and histopathological description of vestibulofibrosis as the probable cause. *Arch Otolaryngol* 1974;100:273-8.
26. Young YH, Huang TW, Cheng PW. Assessing the stage of Ménière's disease using vestibular evoked myogenic potentials. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:815-8.
27. Murofushi T, Matsuzaki M, Takegoshi H. Glycerol affects vestibular evoked myogenic potentials in Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx* 2001;28:205-8.
28. Rauch SD, Zhou G, Kujawa SG, Guinan JJ, Herrmann BS. Vestibular evoked myogenic potentials show altered tuning in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2004;25:333-8.
29. Kuo SW, Yang TH, Young YH. Changes in vestibular evoked myogenic potential after Ménière attacks. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2005;114:717-21.



## 5. PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Jesús José Fraile Rodrigo, Laura Pérez Delgado

### INTRODUCCIÓN

Desde hace mucho tiempo se ha planteado la utilidad que podría tener la realización de ciertas determinaciones analíticas para el diagnóstico diferencial y etiológico de la enfermedad de Ménière (EM), que incluso podrían orientar un tratamiento causal. Por otra parte, valorar las pruebas analíticas que podemos y debemos realizar en un paciente con posible EM supone revisar la fisiopatología de la misma, además de comentar los posibles diagnósticos diferenciales.

Nos ha parecido oportuno realizar una revisión sobre las publicaciones que hablan de estas posibles determinaciones analíticas y su utilidad, para al final extraer una conclusión sobre la que deberíamos practicar.

### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y AUTOINMUNIDAD

No es nuestra función revisar en este apartado el posible origen autoinmune de la EM; sin embargo, debemos plantear la utilidad de realizar análisis inmunológicos de forma sistemática. Se han realizado múltiples estudios sobre diferentes test inmunológicos específicos e inespecíficos que estarían alterados en la EM, aunque no se han demostrado de forma definitiva las ventajas de su práctica.

En pacientes con EM unilateral, un 8% tienen títulos elevados de **anticuerpos antinucleares** y **anti-DNA**, al igual que la velocidad de sedimentación globular; en pacientes con EM bilateral, estas cifras son del 37,5 y del 15%, respectivamente. No se detectan alteraciones en el **factor reumatoide**, **factores del complemento** (C3 y C4) ni en los **anticuerpos del síndrome de Sjögren A y B**<sup>1</sup>.

Los **anticuerpos antifosfolípidos** son un grupo heterogéneo de autoanticuerpos (el más frecuente es la anticardiolipina) que tienen un efecto trombogénico y pueden aparecer en ausencia de otras manifestaciones de enfermedad autoinmune (síndrome antifosfolípido primario) o en enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico). En el estudio antes referido se detectaban en el 27% de los pacientes con EM unilateral y en el 12% de los pacientes con EM bilateral<sup>1</sup>. El tratamiento de estos síndromes incluiría, por tanto, la anticoagulación de por vida, pero las cifras halladas no justifican su utilización en pacientes con EM. La existencia de autoanticuerpos frente a diferentes variedades de colágeno presentes en la membrana basal es muy debatida. Los diversos estudios no son concluyentes, y sus hallazgos son contradictorios. En los pacientes con EM, el **anticuerpo anticolágeno tipo II** (anti CII) es el más frecuente<sup>2-4</sup>.

La proteína *Heat Shock Protein 70* (HSP70) es un elemento fundamental para la correcta función del oído interno. En la enfermedad autoinmune del oído interno se detectaron niveles anormales de **anticuerpos anti-HSP70**. También se han encontrado en pacientes con EM en una frecuencia mayor que en la población normal, aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas (probablemente por la existencia de estos autoanticuerpos hasta en el 25% de personas sanas). Por eso se ha concluido que esta determinación ofrece poca utilidad clínica en el diagnóstico de la EM<sup>5</sup>.

En pacientes con EM, las alteraciones en los valores de los marcadores inespecíficos dependen del grado de hipoacusia o daño vestibular<sup>6</sup>. En general, lo admitido es que sólo



deberían realizarse estudios inmunológicos específicos en pacientes con elevada probabilidad de presentar una enfermedad de origen autoinmune, es decir, aquellos que padecen EM bilateral y progresiva, y con buena respuesta a corticoides.

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y SISTEMA HLA

Los resultados de diversos trabajos en EM bilateral son muy dispares, lo cual puede tener que ver con la extracción étnica de los pacientes<sup>7</sup>. En el sur de nuestro país es frecuente la aparición del alelo HLA-DRB1\*1101 y del grupo alélico HLA-DRB1\*11, que parecen conferir cierta susceptibilidad; mientras que la frecuencia del alelo HLA-DRB1\*09 está disminuida en pacientes con EM, lo que indicaría que este gen tiene un efecto protector<sup>8,9</sup>.

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Existe una gran controversia al respecto de la asociación entre EM y diabetes que puede ser fruto de la existencia de una subpoblación de pacientes con EM que padecen también diabetes o a un sobrediagnóstico de la diabetes.

En el 26% de pacientes con EM hay un grado mayor o menor de alteración en el manejo de los hidratos de carbono y casi siempre hay al menos una alteración en la prueba de sobrecarga de glucosa, independientemente de los valores de glucemia en ayunas. Aunque no modifique el planteamiento terapéutico, sin duda el control de la dieta produce una mejoría sintomática a veces extraordinaria. Sorprendentemente, no siempre esta mejoría es corroborada con similares cambios en la función auditiva o vestibular<sup>10,11</sup>.

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y FUNCIÓN TIROIDEA

Desde hace tiempo se postula la relación entre alteraciones en la función tiroidea y EM, basándose en la observación de que la prevalencia de enfermedad tiroidea es mayor en pacientes con EM que en los sujetos sanos. En general, el 0,5-17% de los pacientes con EM tienen hipo-

tiroidismo, pero el control hormonal aislado es eficaz sólo en el 15% de esos enfermos.

Otro argumento a favor de esta asociación es la asociación entre patología tiroidea autoinmune y EM<sup>12</sup>. Brenner intentó objetivar este aumento de la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con EM realizando dos estudios con un número pequeño de pacientes (n = 50) con resultados dispares<sup>13</sup>. Sin embargo, todos ellos son estudios con un número escaso de pacientes, lo que puede explicar la dificultad en conseguir resultados estadísticamente significativos. En general, no es necesario el estudio hormonal en un paciente con EM sin síntomas sugerentes de mixedema.

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y SÍFILIS

La sífilis congénita o adquirida puede provocar un hidrops endolinfático por osteítis de la cápsula ótica y puede ser la causa de una EM en el 6% de los casos<sup>14</sup>. La relevancia de las complicaciones en caso de no diagnosticar esta enfermedad y la rápida respuesta al tratamiento antiinflamatorio y antibiótico hace necesario realizar un estudio serológico luético, fundamentalmente el FTA-ABS test, en los pacientes con EM.

#### ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y OTROS DATOS ANALÍTICOS

Se intentó demostrar sin éxito la asociación entre **hiperlipidemia** y EM, aunque son escasos los estudios<sup>15</sup>. Cuando hay asociación, el tratamiento adecuado que reduce las cifras de colesterol y triglicéridos se asocia a una mejoría clínica evidente en el 50% de estos pacientes tanto del vértigo, la inestabilidad y las cefaleas como de la audición.

Se ha comprobado la existencia de un aumento de la **hormona antidiurética** durante la fase aguda de la EM no dependiente del grado de estrés del paciente<sup>16</sup>. Dado que es un hallazgo de frecuencia escasa y que no va a cambiar nuestra actitud terapéutica, no parece justificado realizar la determinación de esta hormona.

Por otra parte, también han aparecido estudios que sugieren un posible origen viral en algunos casos de EM tras encontrar más comúnmente virus del herpes simple, herpes zóster, influenza B, adenovirus, citomegalovirus, etc. en los ganglios vestibulares de pacientes con EM que en los de personas normales<sup>17,18</sup>. La cuestión, como luego se verá al respecto del tratamiento, está en saber si dichas partículas provienen de virus activos o no viables. Algún estudio ha planteado la utilización de antivirales (ganciclovir) intratimpánicos, pero éstos no han demostrado mejoría significativa en la evolución de la enfermedad<sup>19</sup>. Por lo tanto, y puesto que las opciones de tratamiento no van a cambiar, tampoco estaría justificada la determinación sistemática de serología antivirus en pacientes de EM.

## CONCLUSIÓN

¿Qué pruebas analíticas se deben solicitar en un paciente con posible EM?

- En general y siempre, una analítica de sangre rutinaria (hemograma, velocidad de sedimentación, colesterol, triglicéridos, glucemia, estudio de complemento) para

descartar alteraciones importantes en el metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, a la que se deberían añadir pruebas de función tiroidea y estudio de serología luética (FTA-ABS test). Por otra parte, pensamos que no está justificada la realización de curvas de glucemia de forma sistemática en pacientes con EM y cifras de glucemia basal normales para detectar diabetes iniciales.

- En nuestra opinión, los estudios de autoinmunidad que hoy son accesibles desde la consulta clínica habitual no han demostrado de momento clara asociación con la EM y no modifican la indicación de los diferentes tratamientos lo suficiente como para incluirlos en la analítica de rutina, quedando para los estudios de investigación o para los casos de alta sospecha de enfermedad autoinmune (EM bilateral y progresiva, con buena respuesta a corticoides). Sin embargo, es posible que en el futuro se puedan incluir algunos de estos estudios de autoinmunidad en la rutina del diagnóstico de la EM.
- Por último, creemos que la práctica de rutina de análisis de hormona antidiurética y las serologías virales no están justificadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ruckenstein MJ, Prasthoffer A, Bigelow DC, Von Feldt JM, Kolasinski SL. Immunologic and serologic testing in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23:517-21.
2. Yoshino K, Ohashi T, Urushibata T, Kenmochi M, Akagi M. Antibodies of type II collagen and immune complexes in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;522:79-85.
3. Muiño JC, Carreras R, Ocampo MA, Ferrero M, Romero Piffiguer MD, Landa C, et al. The importance of IgG auto-antibodies, anti-collagen type II specific in Ménière's disease and progressive hearing loss. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 1999;56:71-80.
4. Koo JW, Oh SH, Chang SO, Park MH, Lim MJ, Yoo TJ, Kim CS. Association of HLA-DR and type II collagen autoimmunity with Ménière's disease. *Tissue Antigens* 2003;61:99-103.
5. Rauch SD, Zurakowski D, Boch DB, Bloch KJ. Anti-Heat shock protein 70 antibodies in Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000;110:1516-21.
6. Suzuki M, Kitahara M. Immunologic abnormality in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:57-62.
7. López Escámez JA, López Nevot A, Cortes R, Ramal L, López Nevot MA. Expression of A, B, C and DR antigens in definite Ménière's disease in a Spanish population. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;258:347-50.
8. López Escámez JA, Vilchez JR, Soto Varela A, Santos-Pérez S, Pérez Garrigues H, Aran I, et al. HLA-DRB1 Allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol* 2007;28:891-5.
9. Meng X, Lian N, Yang Z, Liu C, Tang L. An association study of histocompatibility leukocyte antigen-class II with Ménière's disease. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2001;36:25-7.
10. Mangabeira Albernaz PL, Fukuda Y. Glucose, insulin and inner ear pathology. *Acta Otolaryngol* 1984;97:496-501.
11. Dávila C, Lavinsky L. Glucose and insulin profiles and their correlations in Ménière's disease. *Int Tinnitus J* 2005;11:170-6.
12. Fattori B, Nacci A, Dardano A, Dallan I, Grosso M, Traino C, et al. Possible association between thyroid autoimmunity and Ménière's disease. *Clin Exp Immunol* 2008; Jan 28 (Epub ahead of print).
13. Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:226-8.
14. Pulec JL. Ménière's disease of syphilitic etiology. *Ear Nose Throat J* 1997;76:508-10.
15. Morrison AW. Diagnostic and laboratory evaluation of Ménière's disease. In: Harris JP (ed.). *Ménière's disease*. Netherlands: Kugler Pub; 1999. p. 291-304.
16. Aoki M, Ando K, Kuze B, Mizuta K, Hayashi T, Ito Y. The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Ménière's disease. *Clin Otolaryngol* 2005;30:521-5.
17. Vrabec JT. Herpes simplex virus and Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113:1431-8.
18. Pyykko I, Zou J. Do viruses cause inner ear disturbances? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70:32-40.
19. Guyot JP, Maire R, Delaspre O. Intratympanic application of an antiviral agent for the treatment of Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008;70:21-6.

## 6. RADIOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Eduardo Martín Sanz, Ricardo Sanz Fernández, Ramos Amador

### INTRODUCCIÓN

Aunque la historia clínica y la exploración del paciente sean los pilares básicos sobre los que se asienta el correcto diagnóstico de la enfermedad de Ménière (EM), forma parte de la práctica clínica diaria solicitar pruebas complementarias, que unas veces ayudan a confirmar el diagnóstico de la enfermedad y otras descartan diversas enfermedades que de algún modo puedan imitar el comportamiento que tiene la EM sobre los pacientes que la padecen. Durante décadas, la solicitud de pruebas de imagen en la EM tenía como único objetivo este segundo; en concreto, con el neurinoma del acústico. La necesidad de solicitar pruebas de imagen en un paciente con EM se justificaba bien por tener dudas razonables acerca del diagnóstico diferencial o bien para conocer la anatomía del hueso temporal para una previsible indicación quirúrgica. No existen datos suficientes para conocer el porcentaje de pruebas de imagen solicitado en pacientes con EM según los distintos servicios, ya que éste varía en función de los distintos protocolos de sus centros de origen. De hecho, en ninguna de las clasificaciones descritas en la actualidad para la correcta estadificación de la EM, como las de la AAO-HNS, Shea, Stahle, Arenberg o Gibson<sup>1</sup>, está descrita la necesidad de realizar una tomografía axial computarizada (TAC) o una resonancia magnética (RM) en todos los pacientes<sup>2</sup>.

Con la mejoría de la TAC y el advenimiento de la RM cerebral (RMC), el planteamiento ha ido cambiando progresivamente y se ha dirigido también hacia el estudio específico de las estructuras del oído interno. Paradójicamente, no es infrecuente que, cuando aparece por primera vez un paciente con EM en nuestra consulta, aporte una radiografía

simple de la columna cervical, con lo que podría decirse que la radiografía cervical es una de las pruebas más habitualmente solicitadas en pacientes con vértigo<sup>3</sup>. No obstante, la utilidad de la misma es muy controvertida en la actualidad y no forma parte de las pruebas diagnósticas de primera elección.

Dentro de la batería de pruebas que más habitualmente se solicitan para el diagnóstico de la EM, entre las que están los estudios de la función auditiva y vestibular, los estudios neurorradiológicos comienzan a estar integrados dentro de los protocolos diagnósticos del estudio del paciente vertiginoso en general<sup>3</sup>.

La TAC, la RMN, la angiorresonancia y la angiografía son hoy en día medios diagnósticos habitualmente empleados en el diagnóstico etiológico o diferencial de un paciente con clínica vertiginosa tanto de origen periférico como central<sup>4</sup>. Las dos primeras han supuesto una revolución en el estudio de la imagen en la región anatómica del oído y permiten la identificación y la caracterización de múltiples y variadas patologías que se originan o afectan al bloque laberíntico<sup>4</sup>.

Múltiples patologías, como malformaciones cocleares, otosclerosis u osificaciones de la cóclea, pueden ser diagnosticadas de modo claro y con escaso margen de error. No obstante, la interpretación de las imágenes de pacientes que sufren de modo crónico una sintomatología derivada de la afectación del laberinto sigue siendo un reto en la actualidad, ya que son muchas las estructuras anatómicas y funcionales existentes en el peñasco, y los hallazgos patológicos dependen en muchas ocasiones de la experiencia del observador<sup>5</sup>.

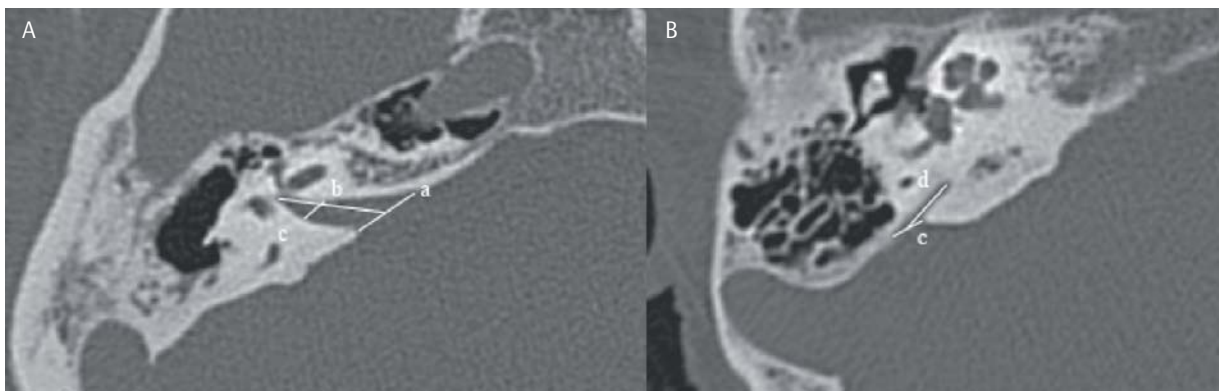
Según algunos autores, se puede llegar hasta un 75% de resultados informados dentro de la normalidad<sup>4</sup>. En muchos casos, algunos radiólogos pueden sospechar alguna clase de asimetría en la configuración anatómica de las estructuras del oído interno, pero esta clase de hallazgos es de difícil objetivación y no siempre se informa de ellos como tales.

### TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA Y ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

La TAC de alta resolución del hueso temporal ha permitido la identificación de complejas estructuras anatómicas que antes sólo estaban disponibles mediante estudios anatómicos. Aun así, los valores de referencia del tamaño de determinadas estructuras sólo están disponibles para un número escaso de las mismas, como son el acueducto vestibular o el canal petromastoideo<sup>4,6</sup>. Los estudios de especímenes anatómicos realizados en el pasado eran fijados con formaldehído antes de la realización de las mediciones. La deshidratación necesaria para este procedimiento provoca un 10% de reducción del tamaño del espécimen, lo que da lugar a un error sistemático. Por su parte, la TAC también puede causar un 10% de aumento del tamaño real en la apariencia de las imágenes, especialmente en las estructuras pequeñas<sup>4</sup>. De este modo, los valores obtenidos de los estudios anatómicos no son aplicables a los obtenidos por los estudios radiológicos, ya que las distorsiones

opuestas que éstos y aquéllos producen en el tamaño real se suman, incrementando el error producido.

Existe evidencia de cambios significativos en estructuras anatómicas aparentemente normales en pacientes con alteraciones funcionales del oído interno. En un estudio reciente, Purcell et al.<sup>7</sup> demostraron en una serie de 15 pacientes que la comparación de estructuras anatómicas puede revelar información útil concerniente a los cambios fisiopatológicos existentes en las enfermedades del oído interno. Con el objeto de crear una serie de valores radiológicos de referencia de estructuras anatómicas del hueso temporal, Krombach et al.<sup>4</sup> realizaron un estudio mediante TAC helicoidal de alta resolución sobre 120 sujetos, 53 pacientes con EM bilateral y 67 como grupo control (figura 1). La comparación de valores obtenidos mostró diferencias significativas en la longitud y la amplitud del acueducto vestibular y la apertura del mismo (figura 2). El resto de los valores estudiados, excepto la altura de la cóclea del oído izquierdo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon con el grupo control. El menor diámetro de apertura y tamaño del acueducto vestibular ya había sido descrito anteriormente<sup>8,9</sup>. No obstante, este hallazgo (de importantes consecuencias fisiopatológicas) es objeto de controversia. A este respecto, Sando e Ikeda<sup>10</sup> describieron hallazgos dentro de la normalidad en un 40% de huesos temporales de pacientes con EM, y



Mediciones realizadas en el estudio de Krombach et al.<sup>4</sup>. A) La apertura del conducto auditivo interno (a) es medida en aquellas imágenes donde se obtiene la máxima anchura. La longitud (b) se mide desde el poro acústico hasta el fundus, y el ancho (c) se mide en la mitad del CAI perpendicular a su eje longitudinal. B) Proyecciones axiales del acueducto vestibular, mostrando su eje axial (c) y longitudinal (d).

Figura 1

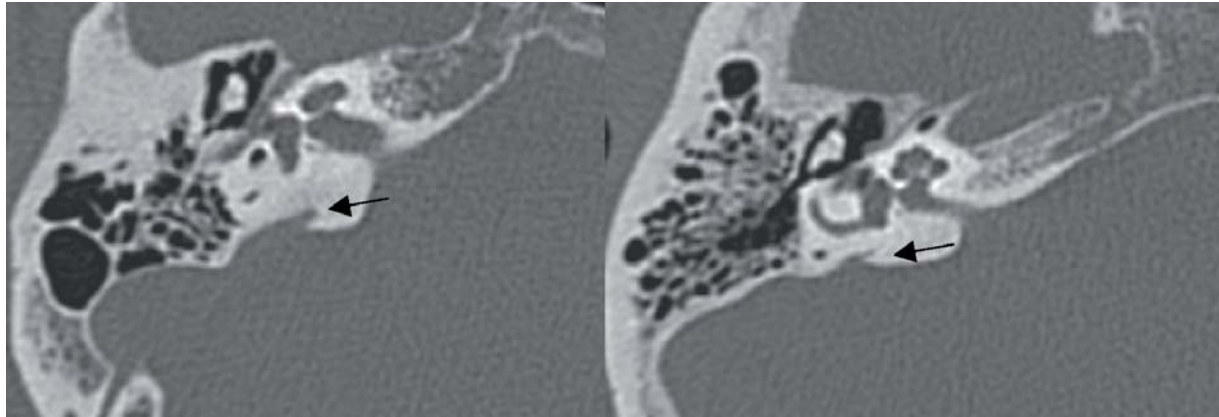


Figura 2

Dos ejemplos de casos de pacientes con distintos tamaños del acueducto vestibular (flecha negra).

que el 21% de la población normal tiene un acueducto vestibular estrecho, sin síntomas otológicos asociados. Por contra, Sennaroglu et al.<sup>11</sup> encontraron un mayor porcentaje de sujetos con un acueducto vestibular hipoplásico en el grupo de pacientes con EM respecto a un grupo control.

Otro hallazgo radiológico frecuente en pacientes con EM es la presencia de un bulbo yugular alto (figura 3). Kawano et al.<sup>12</sup> describieron una dehiscencia ósea entre el bulbo y el saco endolinfático, y recientemente se ha relacionado este mismo hallazgo con un estrechamiento del acueducto vestibular<sup>11</sup>, que puede provocar obstrucción en el mismo.

Del mismo modo que el bulbo yugular alto, la neumatización puede afectar a las dimensiones del acueducto vestibular<sup>13-15</sup>. Hace más de dos décadas que se observó la relación entre la pobre neumatización del hueso temporal en su porción mastoidea y la EM<sup>10,13</sup>. En los últimos años, se ha estudiado la neumatización periacueductal (figura 4) desde distintos puntos de vista, y se han descrito diferencias significativas entre pacientes con EM y sujetos control. Este distinto patrón de neumatización no parece tener una influencia directa en la aparición de la EM, sino en la longitud del acueducto vestibular y el saco endolinfático<sup>15</sup>.

En definitiva, como hallazgos radiológicos asociados a la EM, destacan la falta de identificación del acueducto vestibular o un menor tamaño del mismo, una menor neumatización periacueductal, un bulbo yugular alto y una mastoides más

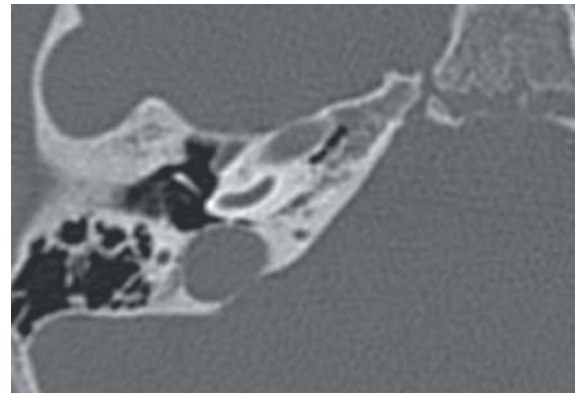


Figura 3

Ejemplo de bulbo yugular alto. Distintos autores<sup>11,12</sup> consideran que este hallazgo es más frecuente en pacientes con EM.

esclerosada de lo normal. Aunque estos hallazgos son por sí mismos inespecíficos, su presencia puede ayudarnos en el a veces difícil proceso del diagnóstico de la EM, puesto que aportan datos importantes en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad y su patogenia.

## RESONANCIA MAGNÉTICA Y ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

El interés inicial de la RM se centró casi exclusivamente en la sensibilidad de este medio diagnóstico para el estudio de las lesiones neoplásicas e inflamatorias del hueso temporal, especialmente tras la administración de gadolinio<sup>2</sup>. El uso de este contraste permitió hacer visible con gran resolución la inflamación de las estructuras del oído interno.

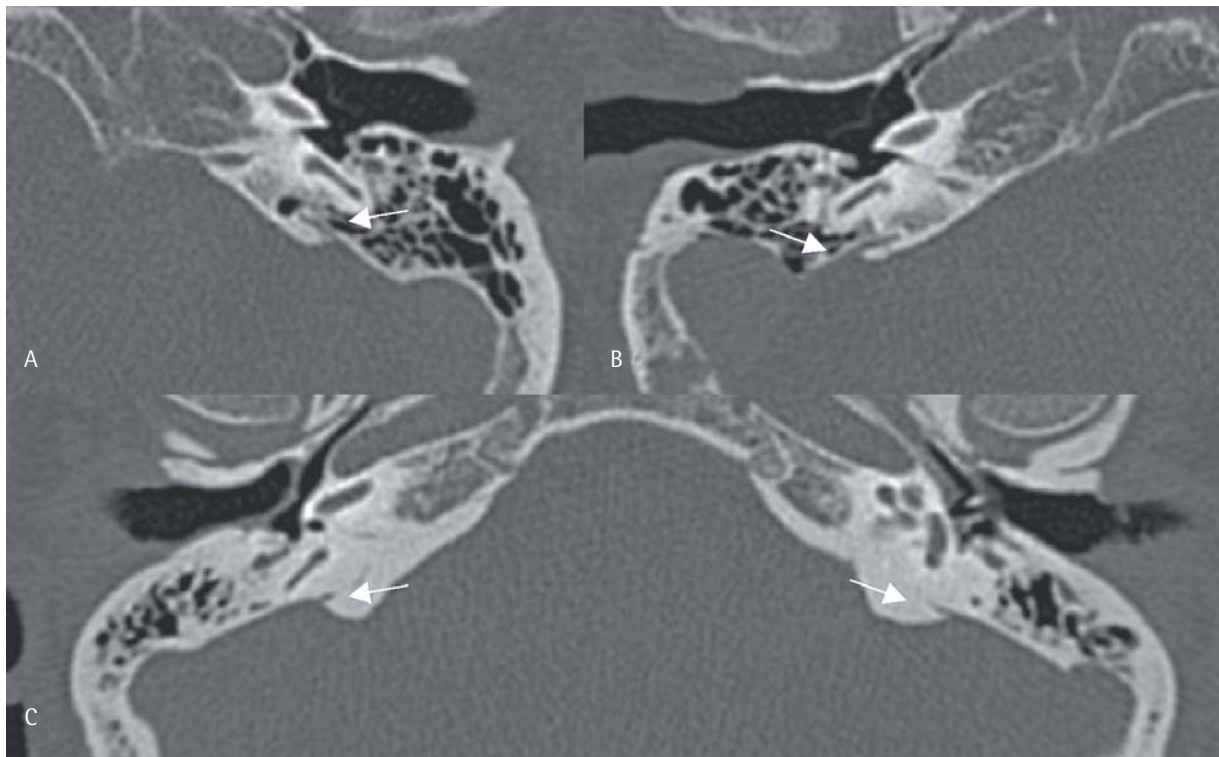


Figura 4

Distintos ejemplos de la variedad existente en la neumatización del hueso que rodea el acueducto vestibular (flechas blancas). Ejemplo de un oído izquierdo (A) y derecho (B) bien neumatizado, y un caso de un paciente con escasa neumatización periacueductal (C).

A raíz de los trabajos para visualizar el conducto y el saco endolinfáticos con la resonancia de alta definición según la técnica de Brogan et al.<sup>16</sup>, comienza el interés específico de esta técnica en la EM. Numerosos autores confirmaron los hallazgos previamente descritos con la TAC al observar un mayor porcentaje de casos en los que el conducto y el saco endolinfáticos no eran visibles entre los pacientes con EM comparados con grupos control (figuras 5A y 5B), así como un nivel de fibrosis en el conducto endolinfático mayor de lo esperado<sup>2</sup>, lo que indicaba un daño en este sistema probablemente secundario a una reacción inflamatoria<sup>15,17,18</sup>. Aunque existe cierto consenso sobre la presencia de estos hallazgos radiológicos en pacientes con EM, otros autores consideran que son inespecíficos y que están presentes en una gran variedad de patología otológica<sup>15</sup>. Aun así, estudios histológicos post mórtem<sup>19</sup> han demostrado un tamaño significativamente menor en el conducto endolinfático de pacientes con EM en comparación con sujetos sanos, y estudios median-

te TAC<sup>4,14,20,21</sup> también han confirmado la mayor prevalencia de falta de visualización de estas estructuras en dichos pacientes.

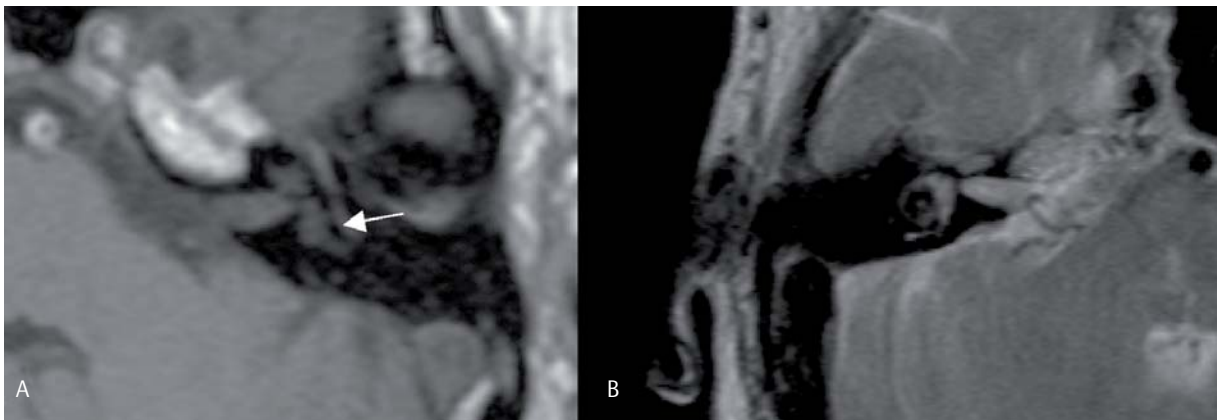
De todos modos, los esfuerzos siguen dirigidos a la identificación de la actividad del conducto y del saco endolinfáticos en pacientes con EM. Es interesante hacer notar el trabajo de Fitzgerald y Mark<sup>2</sup>, que describieron en 110 pacientes con EM clínicamente activa un aumento selectivo de la captación de contraste de gadolinio en el conducto y el saco endolinfáticos frente a otros, asintomáticos, en los que no se detectaba dicha captación.

Casselmann et al.<sup>22</sup> introdujeron una nueva técnica basada en la visión tridimensional mediante la transformada de Fourier (*3DFT-CISS MRI technique*). Ésta permite una excelente identificación del laberinto membranoso, incluyendo el conducto y el saco endolinfáticos del hueso temporal (figura 6). Utilizando esta técnica, Albers<sup>23</sup> confirma el

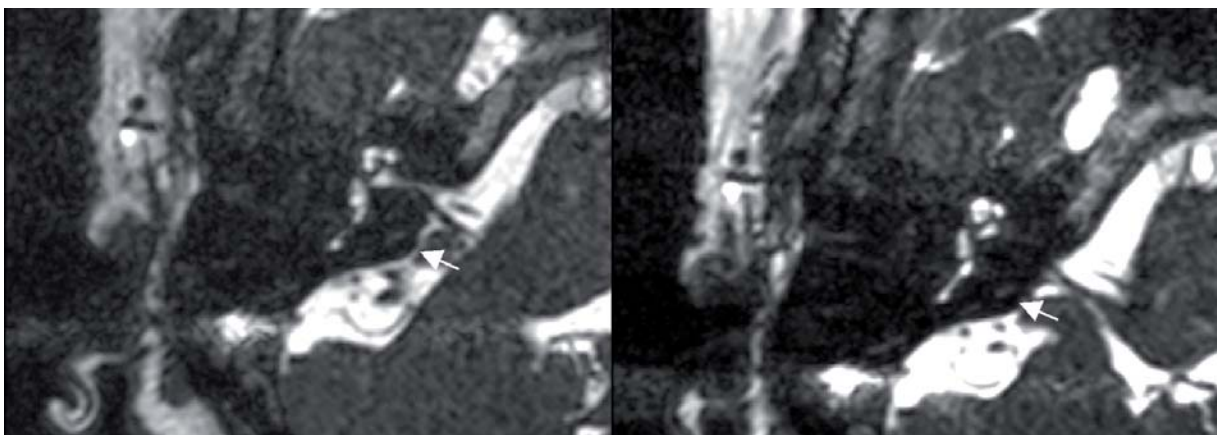
hallazgo en el conducto endolinfático asociado a una menor distancia entre la porción vertical del canal semicircular posterior y la fosa posterior de estos pacientes; no tiene relación con la duración de la enfermedad, la edad de los pacientes o el nivel auditivo<sup>19</sup>. Esto sugiere que una menor distancia entre el canal semicircular posterior y la fosa posterior podrían ser un factor predisponente para el desarrollo de la EM. En la figura 7 presentamos, a modo de ejemplo, dos casos de RM con distintas distancias entre el canal semicircular posterior y la fosa posterior.

Recientemente, Naganawa et al.<sup>24,25</sup> lograron objetivar por primera vez mediante RM el hidrops endolinfático (HE). Los autores instilaron intratimpánicamente una solución de

gadolinio-ácido dietileno-triamino-pentaacético (Gd-DTPA) a través de la membrana timpánica, con una técnica similar a la utilizada para la inyección de corticoides o gentamicina intratimpánica. En un estudio preliminar<sup>24</sup>, los autores realizaron RM de tres teslas, ponderada en T1, T2 y con secuencias FLAIR, en distintos periodos de tiempo (una, dos y 24 horas), tras la inyección de gadolinio. En su último estudio<sup>25</sup>, al comprobar previamente que tras 24 horas el gadolinio ya se había distribuido ampliamente por el espacio perilinfático, decidieron mantener esta pauta y lograron no sólo identificar el espacio perilinfático, sino diferenciarlo del compartimento endolinfático. Según los autores, en los tres pacientes incluidos en el estudio con EM, el espacio endolinfático parecía estar aumentado de tama-



**Figura 5** Ejemplo de dos pacientes distintos. A) Imagen ponderada en T1 donde se aprecia el acueducto vestibular (flecha blanca). B) Imagen ponderada en T2 donde se aprecia el canal semicircular posterior, sin evidencia del acueducto vestibular.



**Figura 6** Ejemplos de dos pacientes donde se aprecia el saco endolinfático con la secuencia CISS (flechas blancas).



ño, comparado con el grupo de pacientes con otras patologías. El autor apunta que, en el hipotético caso de un paciente con EM avanzada, en el que ya existiese una ruptura de la membrana de Reissner, la contaminación de la endolinfa con la perilinfa podría dar un patrón de imagen distintivo (figura 8).

De todo lo anterior se deduce que en los últimos años ha habido un importante avance en el estudio de la anatomía del oído interno y en los correspondientes datos anatómicos que nos ayudan a entender la enfermedad. No solamente para encontrar tumoraciones que imiten la patología, sino también para identificar condiciones infla-

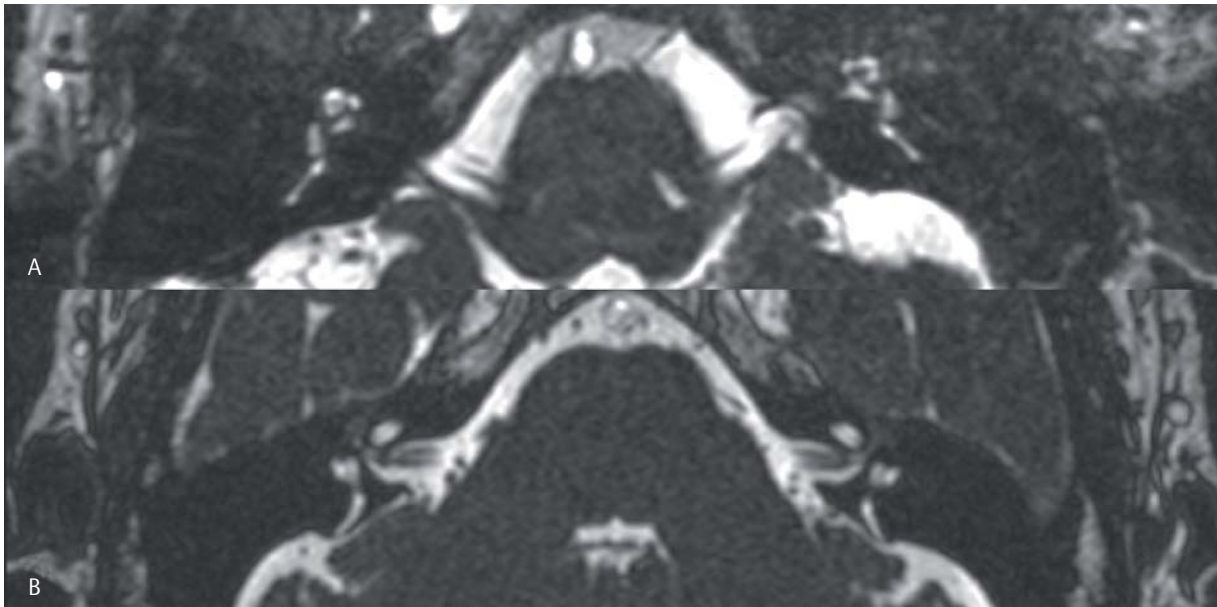


Figura 7

Dos casos de pacientes donde se aprecia una gran diferencia en la distancia entre el canal semicircular posterior y la fosa posterior.

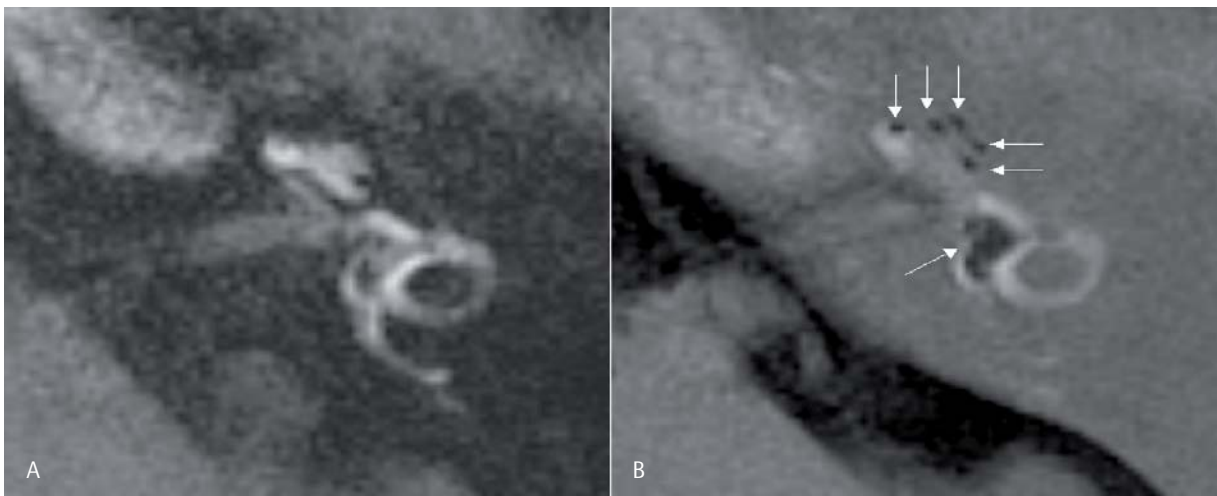


Figura 8

Imagen cedida por cortesía de Shinji Naganawa. Representa un paciente de 78 años con EM, tras la administración de Gd-DTPA. La imagen A está obtenida en 3D-FLAIR y la imagen B en 3D-IR, donde se aprecia un espacio endolinfático aumentado, señalado por las flechas blancas.

matorias o anomalías congénitas o del normal desarrollo del oído interno. Por ello, ante un paciente con una dudosa EM que plantee el diagnóstico diferencial de cualquier otra patología, esta técnica será la de elección.

## RADIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Hasta hace unos años, el papel de la radiología en el diagnóstico diferencial de la EM se limitaba a descartar alteraciones del conducto auditivo interno o patologías que provocaran alteración o destrucción del laberinto óseo. Debido a la gran variabilidad de presentación de la EM, sobre todo en su inicio, se tiene que realizar un diagnóstico diferencial tanto de lesiones cocleares como retrococleares<sup>26</sup>.

Desde el punto de vista clínico, se indica un estudio de imagen ante todo paciente con patología coclear, vestibular o ambas (sobre todo si es de tipo fluctuante), antes de cualquier cirugía ablativa, para descartar cualquier patología tumoral que se pueda confundir con la EM y se planee cirugía. Igualmente, en los casos con serias dudas diagnósticas, la RM de alta resolución permitirá añadir un signo al conjunto de síntomas, con el fin de establecer un diagnóstico más exacto de EM definida.

Desde el punto de vista radiológico, centraremos nuestro estudio en las lesiones que, afectando al laberinto, al conducto auditivo interno (CAI) y al ángulo pontocerebeloso (APC), provocan hipoacusia o vértigo.

### Lesiones del laberinto

#### 1. Malformaciones del oído interno:

- Acueducto vestibular dilatado. Es el hallazgo radiológico más frecuentemente encontrado en pacientes con hipoacusia neurosensorial precoz. La imagen característica es el ensanchamiento óseo a nivel del acueducto vestibular del hueso temporal en la TAC. El acueducto vestibular se considera demasiado grande cuando el diámetro es mayor de 15 mm o cuando es más grande que el diámetro del conducto semicircular posterior. En la RM, las imágenes po-

tenciadas en T2, el saco endolinfático aparece dilatado, como una colección de líquido endolinfático hiperosmolar de alta intensidad. Este fluido comunica directamente con el conducto endolinfático, que también se encuentra dilatado.

- Displasia de Mondini. En la TAC sólo se identifica claramente la espira basal de la cóclea, mientras que en el resto de las espiras hay un grado variable de desarrollo, pero nunca alcanzan una proporción normal. El vestíbulo, los conductos semicirculares o el acueducto vestibular y saco endolinfático pueden estar dilatados<sup>27</sup>. Sólo con RM tridimensional y con cortes finos, con eco de gradiente potenciada en T2, se pueden identificar los defectos interescales y la ausencia de separación normal entre las rampas vestibular y timpánica (figura 9).
2. Hemorragia laberíntica. Si la TAC evidencia una fractura del hueso temporal, nos hará sospechar la presencia de hemorragia, sobre todo si atraviesa el bloque laberíntico (figura 10). La mezcla de líquido cefalorraquídeo y sangre forma un coágulo con características de tejidos blandos, que en RM se reconoce en las imágenes de 3D FT o CISS potenciadas en T2 como una región donde la alta intensidad del líquido intralaberíntico se reemplaza por una señal de baja intensidad.
  3. Laberintitis. Es la causa más frecuente de realce de la cóclea o el vestíbulo en el estudio con RM tras la administración de contraste. El líquido intralaberíntico mezclado con el gadolinio es discretamente hiperintenso en las imágenes de RM potenciadas en T1 cuando la inflamación es muy leve, como en la laberintitis viral. Sin embargo, en la laberintitis bacteriana u otógena es frecuen-

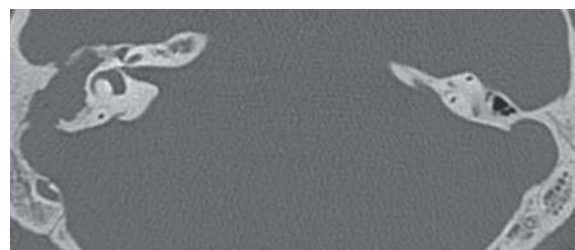


Figura 9

Imagen de TAC correspondiente a una otitis media crónica colesteatomatosa con afectación aticoantral, que se extiende a seno sigmoide y ruptura de tegmen antri.

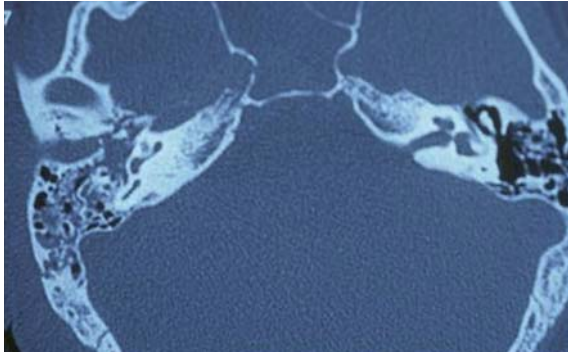


Figura 10

Imagen de TAC donde se aprecia una fractura longitudinal de hueso temporal derecho, con afectación del hueso mastoideo y disrupción de la cadena osicular.

te la hemorragia, que conduce rápidamente a una obliteración fibrosa de los espacios intralaberíntico, evidenciándose la fase inicial, alta intensidad de la señal en las imágenes de RM potenciadas en T1, con realce intralaberíntico tras la administración de contraste y reemplazamiento de la alta intensidad de la señal del líquido intralaberíntico por tejido fibroso. A veces, en la fase tardía puede aparecer calcificación, llegando en ocasiones a una completa laberintitis osificante, que sólo puede ser demostrada mediante TAC.

4. La sífilis, en la era preantibiótica, fue una causa muy frecuente de hipoacusia neurosensorial. Las lesiones crónicas provocan laberintitis, con degeneración de las estructuras sensoriales y neurales, e HE; en la RM, en una primera fase, presentan realce, y posteriormente, mediante la TAC, se evidencia osificación del laberinto<sup>28</sup>.
5. Enfermedad inmunomediada del oído interno. El realce laberíntico en RM, con secuencias en CISS 3D potenciadas en T2, es un signo frecuente que indica los cambios en la composición química de la endolinfa; es de gran ayuda, junto con la respuesta a corticoides, para establecer el diagnóstico de esta entidad<sup>29</sup>.
6. Neoplasias laberínticas:
  - Schwannoma intralaberíntico. Mediante RM, la señal del líquido intralaberíntico en las imágenes en cortes finos potenciados en T2 es sustituida por una masa tumoral hipointensa. En las imágenes potenciadas en T1 sin contraste tiene una señal discretamente más alta que el líquido intralaberíntico de alrededor.

- Colesteatoma. En el contexto de una otitis media crónica colesteatomatosa, puede ocurrir la erosión de los conductos semicirculares. La TAC es fundamental para la valoración de la destrucción ósea y el grado de extensión, y en la RM el colesteatoma se muestra isointenso o ligeramente hipointenso en T1, y ligeramente hiperintenso en T2, pudiendo presentar captaciones de contraste periférico en las secuencias de T1 con gadolinio. Con las secuencias CISS en T2 se puede detectar la afectación intralaberíntica por la pérdida de la alta señal del líquido intralaberíntico subyacente.
- Otros tumores laberínticos. Los tumores que invaden el laberinto captan contraste en las imágenes potenciadas en T1; sólo los lipomas, los carcinomas del saco endolinfático y los granulomas de colesterol tienen una hiperintensidad espontánea en las imágenes potenciadas en T1 sin contraste. En las secuencias CISS en T2 existe pérdida de la alta señal intralaberíntica.

### Lesiones en el conducto auditivo interno

1. Schwannoma vestibular o neurinoma del acústico. Los tumores grandes pueden diagnosticarse con RM sin contraste, pero son las imágenes con contraste potenciadas en T1 las más sensibles. Las imágenes con cortes finos potenciadas en T2 en tumores pequeños nos pueden definir si el tumor está implantado en el nervio vestibular superior o en el inferior. La presencia de líquido entre el neurinoma y el fondo del CAI nos puede indicar que el tumor está alejado de la cóclea y que, por tanto, es factible preservar la audición.
2. Neuritis vestibular. El diagnóstico es eminentemente clínico; sin embargo, actualmente, en ocasiones con las secuencias CISS podemos objetivar el realce del nervio

### Lesiones en el ángulo pontocerebeloso

1. Schwannoma vestibular o neurinoma del acústico.
2. Bucle vascular y compresión neurovascular. La visualización simultánea de los nervios y los vasos sólo es posible mediante la RM. En las imágenes CISS en cortes finos potenciados en T2, los nervios y vasos se ven como estruc-

turas negras rodeadas por la alta intensidad de señal del líquido cefalorraquídeo. Los nervios se reconocen como estructuras rectas y los vasos como sinuosas. La probabilidad de que el vaso esté causando los síntomas aumenta según presente más de alguno de los siguientes signos: compresión cerca del sitio donde el octavo par deja el tronco encefálico, cruce perpendicular del vaso sobre el nervio y desplazamiento del nervio por el vaso.

## CONCLUSIONES

Como se ha visto a lo largo de este capítulo, la evolución de las técnicas de imagen ha progresado paralelamente a las indicaciones de las mismas. La TAC de alta resolución, al tener boxel prácticamente isométricos con las TAC multicorte de 64 canales, así como la presencia de RM de alto

campo 1.5 o 3 teslas, permiten resoluciones muy altas, especialmente cuando se asocian con secuencias potenciadas en T2D y antena apropiadas. Éstas han evolucionado desde un planteamiento más sencillo, dirigido a descartar patología del ángulo pontocerebeloso, pasando por la elaboración de un diagnóstico diferencial más amplio y llegando, por último, a la certeza que algunos autores tienen<sup>15,25</sup> de que tanto la TAC de alta resolución como la RM puedan utilizarse como pruebas confirmatorias cuando el diagnóstico de EM esté puesto en duda.

Del mismo modo que los estudios histopatológicos han supuesto un apoyo en el estudio de la EM, las pruebas de imagen en la actualidad pueden contribuir a una mayor comprensión de la fisiopatología y de los distintos estadios de la EM.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pérez Fernández N, Pérez Garriges H, Antolí Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53(1):621-6.
- Harris JP. Ménière's disease. The Hague: Kugler; 1999.
- Bruzzone MG, Grisoli M, De Simone T, Regna-Gladin C. Neuroradiological features of vertigo. *Neurol Sci* 2004;25(1):S20-3.
- Krombach GA, van den Boom M, Di Martino E, Schmitz-Rode T, Westhofen M, Prescher A, et al. Computed tomography of the inner ear: size of anatomical structures in the normal temporal bone and in the temporal bone of patients with Ménière's disease. *Eur Radiol* 2005;15(8):1505-13.
- Yuen HY, Ahuja AT, Wong KT, Yue V, van Hasselt AC. Computed tomography of common congenital lesions of the temporal bone. *Clin Radiol* 2003;58(9):687-93.
- Krombach GA, Schmitz-Rode T, Prescher A, DiMartino E, Weidner J, Gunther RW. The petromastoid canal on computed tomography. *Eur Radiol* 2002;12(11):2770-5.
- Purcell DD, Fischbein N, Lalwani AK. Identification of previously "undetectable" abnormalities of the bony labyrinth with computed tomography measurement. *Laryngoscope* 2003;113(11):1908-11.
- Yamamoto E, Mizukami C, Isono M, Ohmura M, Hirono Y. Observation of the external aperture of the vestibular aqueduct using three-dimensional surface reconstruction imaging. *Laryngoscope* 1991;101(5):480-83.
- Takeda T, Sawada S, Kakigi A, Saito H. Computed radiographic measurement of the dimensions of the vestibular aqueduct in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;528:80-4.
- Sando I, Ikeda M. Pneumatization and thickness of the petrous bone in patients with Ménière's disease. A histopathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1985;118:2-5.
- Sennaroglu L, Yilmazer C, Basaran F, Sennaroglu G, Gursel B. Relationship of vestibular aqueduct and inner ear pressure in Ménière's disease and the normal population. *Laryngoscope* 2001;111(9):1625-30.
- Kawano H, Tono T, Schachern PA, Paparella MM, Komune S. Petrous high jugular bulb: a histological study. *Am J Otolaryngol* 2000;21(3):161-8.
- Yazawa Y, Kitahara M. Computed tomographic findings around the vestibular aqueduct in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;481:88-90.
- Yazawa Y, Kitahara M. Computerized tomography of the petrous bone in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;510:67-72.
- Xenellis J, Vlahos L, Papadopoulos A, Nomicos P, Papafragos K, Adamopoulos G. Role of the new imaging modalities in the investigation of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(1 Pt 1):114-19.
- Brogan M, Chakeres DW, Schmalbrock P. High-resolution 3DFT MR imaging of the endolymphatic duct and soft tissues of the otic capsule. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991;12(1):1-11.
- Schmalbrock P, Dailiana T, Chakeres DW, Oehler MC, Welling DB, Williams PM, et al. Submillimeter-resolution MR of the endolymphatic sac in healthy subjects and patients with Ménière disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(9):1707-16.
- Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Ishigaki T, Nakashima T, Ichinose N. Contrast-enhanced MR imaging of the endolymphatic sac in patients with sudden hearing loss. *Eur Radiol* 2002;12(5):1121-6.
- Mateijsen DJ, Van Hengel PW, Krikke AP, Van Huffelen WM, Wit HP, Albers FW. Three-dimensional Fourier transformation constructive interference in steady state magnetic resonance imaging of the inner ear in patients with unilateral and bilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2002;23(2):208-13.
- Shea JJ Jr, Ge X, Warner RM, Orchik DJ. External aperture of the vestibular aqueduct in Ménière's disease. *Am J Otol* 2000;21(3):351-5.
- Xiong M, Zhou DR, Jiang SC, Zhang SZ. Computed tomographic findings of the development of the bone around the vestibular aqueduct in Ménière's disease. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2000;14(1):17-8.
- Casselmann JW, Kuhweide R, Ampe W, Meeus L, Steyaert L. Pathology of the membranous labyrinth: comparison of T1- and T2-weighted and gadolinium-enhanced spin-echo and 3DFT-CISS imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14(1):59-69.
- Albers FW, Van Weissenbruch R, Casselman JW. 3DFT-magnetic resonance imaging of the inner ear in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1994;114(6):595-600.
- Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 2007;117(3):415-20.
- Naganawa S, Sugiura M, Kawamura M, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T. Imaging of endolymphatic and perilymphatic fluid at 3T after intratympanic administration of gadolinium-diethylene-triamine pentaacetic acid. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(4):724-6.
- Pérez Fernández N, Boleas Aguirre MS, Sánchez Ferrándiz N. Síndrome vestibular periférico. En: Suárez Nieto C (coord.). *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. Madrid: Panamericana; 2007. p. 1841-62.
- Arellano B, Ramírez Camacho R, García Berrocal Jr, Villamar M, Castillo I, Moreno F. Sensorineural Hearing Loss and Mondini Dysplasia Caused by a Deletion at Locus DFN3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1065-9.
- Mark AS, Casselman JW. Anatomía y Enfermedades del Hueso Temporal. En: *RM de Cabezas y Columna*. 3.ª ed. Madrid: Marbán; 2004. p.1362-432.
- García Berrocal JR, Vargas Núñez JA. Enfermedad inmunomediada del oído interno en las enfermedades autoinmunes sistémicas. En: García Berrocal JR (ed.). *Enfermedad inmunomediada del oído interno*. Barcelona: Medicina STM Editores; 2004. p. 113-20.

## 7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Carmelo Morales Angulo, Antonio Rubio Suárez, Ángel Mazón Gutiérrez

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Ménière (EM) es muy amplio, sobre todo cuando los pacientes consultan en las primeras fases de la enfermedad, en las que es frecuente que presenten síntomas en los que predomina exclusivamente el componente auditivo (hipoacusia o acúfenos) o vestibular (vértigo, desequilibrio, mareo). En este capítulo expondremos todos los cuadros clínicos que, en algún momento de su evolución, pueden cursar con un síndrome de Ménière y, por tanto, constituyen las entidades clínicas más importantes con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial en los pacientes que presentan síntomas sugestivos de EM definitiva según los criterios de la AAO HNS (tabla 1).

### CAUSAS DE ORIGEN CENTRAL

#### Malformación de Chiari tipo I

Las malformaciones de Chiari son deformidades de la unión cráneo-cervical en las que se produce un desplazamiento de parte del cerebelo a través del foramen magnum. Esta herniación se asocia en ocasiones con malformaciones del tronco del encéfalo y del propio cerebelo. Según el grado de herniación del cerebelo y la posible presencia de otras alteraciones neurales, las malformaciones de Chiari se clasifican en tipo I (MC-1), II, III y IV. La MC-1 implica la herniación exclusiva de las amígdalas cerebelosas, sin desplazamiento del tronco del encéfalo. A diferencia del resto de malformaciones de Chiari, las estructuras cerebelosas de la línea media (vermis) no están afectadas ni se asocian otras malformaciones neurales<sup>1</sup>.

#### Diagnóstico diferencial de EM definitiva

Tabla 1

##### Causas centrales

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

##### Causas periféricas

- Otosifilis
- Mutaciones del gen Coch
- Síndrome de dilatación del acueducto vestibular
- Síndrome de Pendred
- Fístula perilinfática
- Hipoacusia súbita idiopática
- Enfermedad autoinmune de oído interno
- Otosclerosis
- Lesiones obstructivas del conducto y del saco endolinfáticos

##### Miscelánea

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

Los síntomas de presentación de la MC-1 habitualmente tienen lugar entre los 30 y 50 años de edad y son muy variables, dependiendo de las estructuras nerviosas afectas. En un 17-43% de los pacientes aparece inestabilidad o ataxia<sup>2</sup>. Estudios recientes sugieren que la similitud con la EM es mucho más frecuente de lo previamente considerado<sup>1</sup>. Los síntomas otológicos son atribuidos al estiramiento del par VIII, a la compresión del propio núcleo vestibular o a cambios de presión de la fosa posterior que desencade-

nan un hidrops endolinfático (HE)<sup>1-4</sup>. El diagnóstico de la MC-1 se realiza mediante una resonancia magnética (RM) en la que se objetiva un desplazamiento del cerebelo que puede ser cuantificado<sup>5</sup>.

### Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple constituye una enfermedad desmielinizante de origen autoinmune, caracterizada por la aparición de múltiples focos de desmielinización frecuentemente en el nervio óptico, la sustancia blanca periventricular, el tronco del encéfalo y la médula espinal. El vértigo aparece como el síntoma de presentación en un 5% de estos pacientes, debido a la proximidad del núcleo vestibular al 4.º ventrículo. Excepcionalmente, los pacientes con esclerosis múltiple pueden debutar con síntomas cocleovestibulares fluctuantes, sugestivos de una EM<sup>5</sup>. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y, aunque no hay signos patognomónicos de la enfermedad, la RM contribuye al mismo cuando se objetivan placas de desmielinización.

### Vértigo migrañoso

Los pacientes con EM tienen una mayor prevalencia de migraña que la población general<sup>6</sup>. Por su parte, la migraña es una causa frecuente de síntomas vestibulares; puede causar vértigo recurrente de características similares a la EM e incluso asociar síntomas cocleares fluctuantes hasta en el 12-38% de los casos<sup>7</sup>. En los últimos años, varios autores han propuesto una entidad clínica denominada «vértigo migrañoso», en la que podrían incluirse los pacientes que, cumpliendo criterios clínicos de migraña, asocian vértigo recurrente. Aunque esta entidad aún no ha sido reconocida por la *International Headache Society* (IHS), Neuhauser<sup>8</sup> ha establecido los criterios diagnósticos (tabla 2).

Tanto la EM como el vértigo migrañoso son, por tanto, enfermedades de diagnóstico por exclusión basadas en criterios clínicos. El problema es que hay un grupo de pacientes que cumplen los criterios clínicos de ambas entidades, bien porque algunos de los pacientes diagnosticados de EM realmente tienen un vértigo migrañoso, bien porque existe un mecanismo fisiopatológico común entre la EM y la

Criterios diagnósticos de vértigo migrañoso (debe cumplirlos todos)

Tabla 2

- Historia de vértigo recurrente moderado
- Padeecer una migraña según los criterios de la IHS
- Padeecer al menos uno de los siguientes síntomas migrañosos: cefalea migrañosa, fotofobia, fonofobia o aura visual o de otro tipo
- Que los síntomas previos no sean atribuibles a otra etiología

migraña en un subgrupo de pacientes. En aquellos pacientes que cumplen criterios clínicos de ambos procesos, el tratamiento inicial con medicación antimigrañosa es aconsejable y, en caso de falta de respuesta a la misma, se puede iniciar el tratamiento específico de la EM<sup>9</sup>.

### Schwanoma vestibular

Constituye aproximadamente el 8% de los tumores intracraneales en adultos y el 80-90% de los tumores del ángulo pontocerebeloso. La presentación clínica más habitual es la hipoacusia neurosensorial unilateral para altas frecuencias, asociada o no con acúfenos e inestabilidad<sup>10</sup>. Sin embargo, algunos pacientes pueden debutar con hipoacusia para bajas frecuencias, acúfenos y síndrome vertiginoso<sup>11</sup>. De ahí la necesidad de realizar una RM con contraste paramagnético (gadolinio) en todos los pacientes que presenten la tríada típica de la EM.

### Síndrome de Susac

El síndrome de Susac es una enfermedad rara de la que se han publicado unos 100 casos. De probable etiología autoinmune, consiste en una microangiopatía que causa infartos en el cerebro, la cóclea y la retina<sup>12</sup>. Clínicamente, presenta una tríada característica consistente en encefalopatía, hipoacusia neurosensorial y oclusión de ramas arteriales de la retina. Afecta con más frecuencia a mujeres jóvenes (20-40 años de edad) y su evolución es fluctuante<sup>13</sup>.

Entre el 22 y el 52% de estos pacientes refieren síntomas cocleovestibulares de inicio que pueden preceder en semanas o meses al diagnóstico definitivo<sup>12</sup>. Se han descrito ca-

Los casos que debutan con hipoacusia fluctuante para bajas frecuencias, hipoacusia y vértigo, o síntomas sugestivos de EM. La hipoacusia generalmente es bilateral (aunque puede ser unilateral al inicio), con predominio para frecuencias bajas y medias, indistinguible en algunos casos de los perfiles audiométricos típicos de la EM.

En el estudio mediante RM se pueden objetivar lesiones en la sustancia blanca que con frecuencia se confunden con una esclerosis múltiple, aunque tras la resolución de los microinfartos pueden aparecer en el cuerpo calloso unos «agujeros» que constituyen un hallazgo patognomónico. También se pueden afectar la sustancia gris (70%) y las leptomeninges (33%). En la angiografía retiniana con fluoresceína también se pueden objetivar hallazgos significativos.

El tratamiento más utilizado son los corticoides a altas dosis, aunque también otras terapias se han mostrado útiles en algunos casos, como anticoagulantes, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida y, recientemente, rituximab<sup>14</sup>. Aunque el tratamiento se ha demostrado útil para los síntomas neurológicos y oculares, no ocurre así con la hipoacusia, que suele ser permanente, aunque generalmente de carácter moderado<sup>12</sup>.

### Patología cerebrovascular

Los procesos isquémicos, hemorrágicos u otros trastornos vasculares pueden dar lugar a diferentes síndromes centrales o periféricos, que cursan con síntomas cocleovestibulares similares a los de una EM. En el caso de patología vascular central, rara vez aparecen aislados, aunque pueden constituir su forma de presentación.

### Accidentes isquémicos transitorios

La isquemia transitoria del sistema vertebrobasilar es una causa común de vértigo episódico en pacientes de edad avanzada. Su presentación es de forma aguda, de varios minutos de duración, y se acompaña con frecuencia de náuseas, vómitos, síntomas oculares, *drop attacks* y, con menos frecuencia, de otros síntomas neurológicos. Ocasionalmen-

te, estos pacientes pueden presentar hipoacusia neurosensorial y acúfenos asociados al vértigo, por lo que pueden confundirse con un brote inicial de EM<sup>15</sup>.

### Enfermedad oclusiva vertebrobasilar

El infarto del territorio irrigado por la arteria cerebelosa antero-inferior habitualmente da lugar a un síndrome vertiginoso y a hipoacusia neurosensorial como consecuencia de la oclusión de la arteria auditiva interna. Asocia hipoestesia y parálisis facial ipsilaterales, síndrome de Horner, hipoestesia del hemicuerpo contralateral o dismetría cerebelosa. En algunas ocasiones se producen exclusivamente hipoacusia y vértigo, por lo que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la EM, especialmente cuando haya antecedentes de arteriosclerosis o de ataques isquémicos previos<sup>16</sup>.

### Asas o dilataciones vasculares

Existe una gran controversia referente a si realmente las asas o dilataciones vasculares (el llamado *vascular loop syndrome*) pueden dar lugar a síntomas audiovestibulares como consecuencia de una compresión neurovascular cuando la afectada es la arteria cerebelosa anteroinferior. De hecho, la presencia de asas vasculares de dicha arteria se observa con cierta frecuencia en pacientes asintomáticos. Sin embargo, para algunos autores, la presencia de las mismas puede dar lugar a síntomas cocleovestibulares indistinguibles de una EM y pueden tratarse mediante descompresión quirúrgica<sup>17</sup>. De todos modos, se necesitan unos criterios diagnósticos bien definidos antes de que pueda ser probada la implicación de las asas vasculares en el desarrollo de un síndrome de Ménière<sup>18</sup>.

### Angiomas cavernosos del tronco del encéfalo

Son tumores raros que constituyen menos del 2% de las lesiones intracraneales ocupantes de espacio, cuya localización más frecuente es la zona media pontina. Estas lesiones pueden dar síntomas en forma de brotes debido a la aparición de episodios de sangrado dentro del tumor, que pueden simular una EM<sup>19</sup>.



## CAUSAS DE ORIGEN PERIFÉRICO

### Otosifilis

Uno de los criterios diagnósticos de EM según la AAO HNS de 1995 era una serología negativa para sífilis; sin embargo, aunque la otosifilis se puede presentar con hipoacusia fluctuante, acúfenos y vértigo, la aparición de un síndrome de Ménière es poco frecuente<sup>20</sup>. El cuadro clínico más habitual consiste en una hipoacusia bilateral (simétrica o asimétrica), de intensidad variable y con inestabilidad en un 50% de los pacientes, y pocas veces consiste en un auténtico vértigo<sup>21</sup>. El diagnóstico de otosifilis se hace por presunción, basado en la aparición de una serología positiva para sífilis en pacientes con síntomas cocleovestibulares, en ausencia de otras etiologías. El tratamiento adecuado sólo mejora la función auditiva en el 25% de los pacientes<sup>20</sup>.

### Mutaciones en el gen Coch (DFNA9)

Las mutaciones en el gen Coch, localizado en el cromosoma 14q12-13, dan lugar a una alteración cocleovestibular que se inicia habitualmente alrededor de los 40 años de edad; es de evolución progresiva, hasta llegar a una hipoacusia profunda y una arreflexia vestibular bilateral en torno a los 60-70 años de edad<sup>22</sup>. En las fases iniciales de la enfermedad, algunos pacientes presentan síntomas sugestivos de una EM, incluso con fluctuación de la audición, pero, a diferencia de la EM, la hipoacusia en las mutaciones del gen COCH es de inicio bilateral y más marcada en frecuencias altas; estos pacientes tienen antecedentes familiares de hipoacusia con o sin afectación vestibular. El diagnóstico puede confirmarse mediante un estudio genético. No se han descrito malformaciones del oído interno en los pacientes con esta mutación<sup>23</sup>.

### Síndrome de dilatación del acueducto vestibular y síndrome de Pendred

La dilatación del acueducto vestibular (DAV) constituye una causa frecuente de hipoacusia neurosensorial en niños. Representa la malformación radiológica de oído interno más

frecuente y es bilateral en el 80% de los casos<sup>24,25</sup>. En el estudio radiológico mediante RM se demuestran otras anomalías del oído interno<sup>26</sup>.

Un subgrupo de pacientes con DAV presenta un trastorno en la organificación del yodo tiroideo, cuya consecuencia es la aparición de bocio e hipotiroidismo en la segunda década de la vida. Esta combinación de trastornos tiroideos y DAV se denomina síndrome de Pendred y es una enfermedad hereditaria de transmisión autosómico-dominante, causada por mutaciones bialélicas en el gen SLC26A4 o gen *pendrina*<sup>27</sup>. En los pacientes con DAV, la transmisión directa de los cambios bruscos de presión intracraneal hacia el oído interno, así como los consiguientes movimientos del fluido del oído interno a través del saco y el conducto endolinfáticos dilatados, pueden influir tanto sobre la cóclea como sobre el vestíbulo, dando lugar a síntomas cocleares y vestibulares que pueden simular una EM.

A diferencia de la EM, en la DAV la hipoacusia es habitualmente bilateral, con predominio para altas frecuencias e inicio en la infancia. En algunos pacientes esta hipoacusia es progresiva, pudiendo variar su intensidad desde casos leves a profundos. Una caída brusca de audición tras un pequeño traumatismo, seguida de recuperación completa o casi completa, puede ser otra forma de presentación bastante característica. El diagnóstico de DAV se realiza mediante tomografía computarizada (TC) o mediante RM.

### Fístula perilinfática

La fístula perilinfática (FP) es una entidad clínica que sigue suscitando bastante controversia, dado que carece de un cuadro clínico característico y de pruebas diagnósticas fiables previas a la exploración quirúrgica. El desarrollo de una FP habitualmente está relacionado con el antecedente de un traumatismo previo, sea por golpe directo sobre la zona del oído, cirugía previa de oído medio (habitualmente estapedectomía) o barotrauma; aunque en ocasiones puede aparecer de forma espontánea tras la realización de maniobras de Valsalva o por un aumento súbito de la presión intracraneal<sup>28</sup>.

Son criterios de sospecha de FP los siguientes: 1) hipoacusia para bajas frecuencias que presenta un deterioro rápido en pocos días; 2) hipoacusia rápidamente fluctuante para bajas frecuencias con una amplia variabilidad; 3) nistagmo posicional de muy larga duración; 4) ausencia de paresia canalicular<sup>29</sup>. Se debe sospechar cuando se combinan un antecedente traumático reciente y la ulterior presencia de síntomas cocleovestibulares.

La TC puede ser de ayuda, sobre todo en niños que presenten otras malformaciones de oído medio o interno que se ha demostrado que pueden coexistir con una fístula perilinfática. En caso de sospecha de fístula perilinfática, se debe realizar reposo en cama con elevación de la cabeza (dos semanas) y evitar situaciones que provoquen una maniobra de Valsalva (sonarse la nariz, levantar peso, etc.). En los pacientes en los que persiste la sintomatología o ésta es muy grave, será preciso realizar su cierre quirúrgico.

### Hipoacusia súbita idiopática

Los pacientes con hipoacusia súbita idiopática presentan en más del 50% de los casos acúfenos, en un 45% vértigo y en un 10% sensación de plenitud ótica<sup>30</sup>. En el 20% de los mismos la audiometría muestra una hipoacusia leve o moderada, de perfil aplanado o ascendente. De los pacientes diagnosticados inicialmente de una hipoacusia súbita, entre un 1,9 y un 8,8% terminan cumpliendo los criterios de EM definitivo tras un periodo de seguimiento<sup>31</sup>; mientras que menos de la mitad de los pacientes con hipoacusia súbita para frecuencias graves presentan brotes recurrentes y menos del 5% de los mismos desarrollan con posterioridad una EM<sup>32</sup>. La principal diferencia con la EM es que la hipoacusia súbita suele presentarse en forma de un episodio aislado y, cuando presenta vértigo, éste suele ser de mayor duración que en la EM. Además, en la mayoría de los pacientes con hipoacusia súbita, a diferencia de la EM, predomina una hipoacusia grave o profunda, con mayor afectación de las frecuencias altas<sup>30</sup>. Los corticoides administrados de forma temprana parecen mejorar el pronóstico del cuadro auditivo. La afección vestibular precisa un manejo inicial similar al de una EM.

### Enfermedad autoinmune del oído interno

La enfermedad autoinmune de oído interno (EAOI) se define como un cuadro que cursa con hipoacusia neurosensorial bilateral, rápidamente progresiva y que responde al tratamiento con inmunosupresores. Esta definición se refiere a la patología restringida al oído (enfermedad autoinmune primaria de oído interno). Sin embargo, otras enfermedades multisistémicas, autoinmunes y no órgano-específicas pueden afectar también al oído interno (enfermedad autoinmune de oído interno secundaria). Entre dichos trastornos se incluye el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis, el síndrome de Cogan y el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

La EAOI se presenta en forma de una hipoacusia bilateral que progresa en semanas o meses, aunque puede ser inicialmente unilateral y hacerse bilateral con posterioridad. La hipoacusia puede ser fluctuante, y un 20% de los pacientes experimentan brotes de vértigo similares a la EM<sup>33</sup>. Además, la mejoría espontánea en el caso de una EM puede ser confundida con una buena respuesta a la terapia inmunosupresora en el caso de haber administrado corticosteroides<sup>34</sup>. Por todas estas causas, el diagnóstico diferencial entre EAOI y EM puede ser difícil durante los primeros meses de evolución; más adelante, el curso más agresivo de la EAOI permitirá la diferenciación de ambos cuadros, aunque no se puede olvidar que un subgrupo de pacientes con síntomas de EM puede compartir una fisiopatología común con la EAOI.

El diagnóstico de una EAOI puede ser difícil, ya que ningún test serológico o inmunológico ha demostrado una sensibilidad suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Por tanto, su diagnóstico se basa en la evaluación clínica, la demostración de una hipoacusia neurosensorial progresiva objetivada en estudios audiométricos seriados a intervalos de un mes y, sobre todo, en una buena respuesta al tratamiento con corticoides. El tratamiento de este trastorno se realiza con corticoides a dosis altas, inicialmente durante cuatro semanas. La ciclofosfamida puede ser utilizada en casos refractarios o en los que no se pueden retirar los corticoides.

### Otosclerosis

Más del 50% de los pacientes con otosclerosis refieren síntomas vestibulares, generalmente en forma de episodios de vértigo de escasos segundos de duración, inestabilidad en la marcha o desequilibrio inespecífico<sup>35</sup>. Habitualmente, la hipoacusia en la otosclerosis es de tipo conductivo, aunque en un 25% de los pacientes es mixta y en un pequeño porcentaje exclusivamente neurosensorial (otosclerosis coclear). En estudios histológicos se ha encontrado una asociación causal entre una oclusión otosclerótica del conducto endolinfático y la aparición de un HE<sup>36,37</sup>; por tanto, algunos casos de EM pueden ser desencadenados por una otosclerosis.

Por otra parte, se ha sugerido la posibilidad de que una misma mutación genética podría dar ocasionalmente dos fenotipos diferentes: un HE y una otosclerosis<sup>38</sup>. También puede presentarse un HE en pacientes con otosclerosis sometidos a una estapedectomía, debido en este caso a una fístula del laberinto óseo que puede ser tratada de una forma efectiva mediante un sellado quirúrgico de la misma. Además, los pacientes con otosclerosis pueden desarrollar un HE retardado meses o años después de una estapedectomía, posiblemente como resultado de un foco otosclerótico o una agresión quirúrgica del laberinto.

Finalmente, la otosclerosis y la EM también pueden coincidir en el mismo paciente de forma casual<sup>39</sup>. La coexistencia de ambas entidades se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan una EM bilateral, con un componente de hipoacusia de transmisión en al menos uno de los oídos o, en su defecto, por la aparición de un reflejo estapediano invertido, característico de una fijación estapedial.

En los casos de otosclerosis coclear, el diagnóstico diferencial se realiza por la presencia de los signos radiológicos típicos de la misma, que se observan en la TC (figura 1). En pacientes con otosclerosis y EM mal controlada, la estapedectomía debe evitarse por el riesgo de desencadenar una hipoacusia neurosensorial; sin embargo, cuando los síntomas de la EM están bien controlados, la cirugía estapedial puede ser realizada de forma segura<sup>40</sup>.

Por un mecanismo similar a la otosclerosis, la enfermedad de Paget puede dar lugar a un síndrome de Ménière<sup>41,42</sup>. El diagnóstico de sospecha se debe realizar en pacientes de edad avanzada que presentan una elevada concentración de fosfatasa alcalina en suero, con una concentración normal de calcio, sin que exista evidencia de enfermedad hepatobiliar.

### Lesiones obstructivas del saco y del conducto endolinfáticos

Se han descrito varias lesiones del hueso temporal que pueden dar lugar a un síndrome de Ménière por obstrucción del conducto o del saco endolinfáticos. En tres pacientes de un grupo de 379 diagnosticados de EM, se encontró una tumoración del hueso temporal que obstruía el saco o el conducto endolinfáticos. En uno de los casos se trataba de un megabulbo de la yugular, en otro de un granuloma de colesterol y en el tercero de un tumor del saco endolinfático<sup>43</sup>.

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un trastorno hereditario secundario a la mutación del gen oncosupresor VHL, situado en el brazo corto del cromosoma 3, y da lugar a la aparición de tumores en ciertas áreas del organismo (angiomatosis). Con cierta frecuencia se desarrollan tumores benignos en el saco endolinfático que pueden debutar con un síndrome de Ménière antes de que sean detectados mediante estudios de imagen. La extirpación de los mismos hace desaparecer la sintomatología vertiginosa<sup>44</sup>.

### Vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB)

En el VPPB no aparecen síntomas auditivos, por lo que normalmente no presenta problemas de diagnóstico diferencial con la EM. Sin embargo, a veces pueden coexistir ambos procesos y entonces debemos estar atentos para que el VPPB no pase desapercibido por ser confundido con los síntomas vertiginosos propios de la EM.

Un 10% de los pacientes con EM definida asocian un VPPB, con frecuencia de síntomas más intensos que en los casos en que aparece de forma aislada<sup>45</sup>. Aunque algunos pacien-

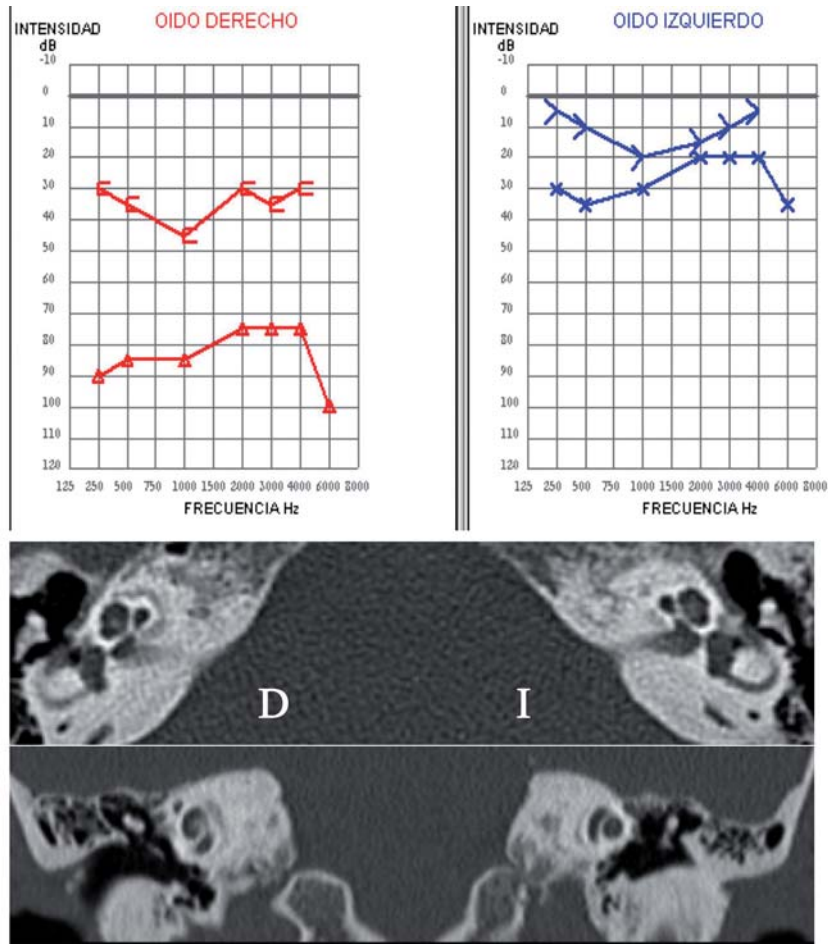


Figura 1  
Otosclerosis coclear.

tes responden a la maniobra de Epley o a los ejercicios de Brandt-Daroff, ocasionalmente se precisan tratamientos invasivos para su control, como la inyección de gentamicina intratimpánica o incluso la obliteración del conducto semicircular posterior<sup>46</sup>.

## MISCELÁNEA

### Síndrome de Cogan

La asociación de queratitis intersticial, no sífilítica, con síntomas audiovestibulares similares a una EM, fue descrita como una entidad clínica independiente por David Cogan en 1945. Posteriormente, otros síntomas oculares diferentes a la queratitis y la patología audiovestibular no suges-

tiva de EM han sido incluidos en los criterios diagnósticos de esta enfermedad de aparición poco frecuente, que se da generalmente en jóvenes de raza caucásica, sin predominio de sexo y que puede asociar diferentes manifestaciones sistémicas en más del 70% de los pacientes: síndrome constitucional y alteraciones musculoesqueléticas, cardiovasculares, gastrointestinales o neurológicas<sup>47</sup>.

Un 50% de los pacientes con síndrome de Cogan debutan con síntomas audiovestibulares como primera manifestación y muchos de ellos con un síndrome de Ménière<sup>48</sup>. A diferencia de la EM, habitualmente la hipoacusia es de presentación bilateral al inicio y progresa rápidamente hasta hacerse profunda en pocos meses. El diagnóstico es clínico y se basa en la presencia de alteraciones ocu-

lares (queratitis intersticial no sifilítica, que puede ir asociada a conjuntivitis, sangrado conjuntival o iritis) y síntomas vestibulares similares a una EM. Generalmente, la enfermedad progresa hacia una hipoacusia profunda en un periodo comprendido entre uno y tres meses. En el caso del síndrome de Cogan típico, el intervalo entre la aparición de los síntomas oculares y vestibulares es menor de dos años.

El tratamiento se realiza con corticoides a altas dosis, que son efectivos en el control de las manifestaciones oculares y sistémicas, pero, salvo en las primeras fases, con escasos resultados sobre la función auditiva. Puede ser necesario utilizar medicación inmunosupresora<sup>46</sup>.

#### Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) es un trastorno autoinmune multisistémico, dirigido contra cualquier órgano que contenga melanocitos, incluyendo globo ocular, sistema nervioso central, sistema auditivo y piel. Se trata de un proceso infrecuente, que habitualmente afecta a pacientes de entre 20 y 50 años, caracterizado clínicamente por la presencia de enfermedad inflamatoria ocular, afectación dermatológica (vitiligo) y manifestaciones meníngeas.

Los pacientes con VKH presentan en más de un 30% de los casos síntomas otológicos, en ocasiones similares a los de una EM. El diagnóstico se realiza en base a criterios clínicos. Algunos pacientes mejoran su sintomatología auditiva tras el tratamiento con corticoides<sup>48</sup>.

#### Síndrome antifosfolípido del oído interno

El síndrome antifosfolípido (APS) se caracteriza por la aparición de tromboembolismos arteriales o venosos, o abortos recurrentes, asociados a la aparición de anticuerpos contra ciertas proteínas plasmáticas (anticuerpos antifos-

folipina o aPL). El 25% de los pacientes con EM presentan anticuerpos antifosfolípidos elevados de una forma estadísticamente significativa<sup>49</sup>.

Sería importante confirmar con otros estudios si realmente el APS de oído interno constituye una entidad clínica causante de síndrome de Ménière, ya que algunos de estos pacientes se podrían beneficiar de tratamiento anticoagulante.

#### Enfermedad de Fabry

La enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario, transmitido mediante herencia ligada al cromosoma X. Se trata de un proceso infrecuente, debido a una disfunción del metabolismo de los glucoesfingolípidos por una deficiencia en la actividad de la enzima alfa-galactosidasa, cuya consecuencia es un depósito de glucoesfingolípidos en cualquier área del organismo.

Los trastornos audiovestibulares son frecuentes en esta enfermedad, bien por un acúmulo de glucoesfingolípidos en el endotelio vascular y en las células ganglionares, bien por una atrofia de la estría vascular y el ligamento espiral. Ocasionalmente estas alteraciones producen síntomas similares a la EM<sup>50</sup>.

#### Leucemia

Tanto en pacientes con leucemia mieloide aguda como en pacientes con leucemia mieloide crónica, durante la fase blástica pueden aparecer síntomas cocleovestibulares que simulan una EM como consecuencia de una infiltración leucémica, de una complicación infecciosa o por hemorragia. Por el contrario, en pacientes con leucemia mieloide durante la fase de cronicidad, la aparición de síntomas cocleovestibulares guarda relación con alteraciones de la perfusión microvascular. En algún caso, las manifestaciones cocleovestibulares pueden constituir los síntomas iniciales de la enfermedad<sup>51</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sperling NM, Franco RA, Milhorat TH. Otologic manifestations of Chiari Malformation. *Otol Neurotol* 2001;22:678-81.
2. Bindal AK, Dunsker SB, Tew JM Jr. Chiari I malformation: classification and management. *Neurosurgery* 1995;37:1069-74.
3. Albers FW, Ingels KJ. Otoneurological manifestations in Chiari-I malformation. *J Laryngol Otol* 1993;109:853-60.
4. Rydell RE, Pulec JL. Arnold-Chiari malformation: neuro-otologic symptoms. *Arch Otolaryngol* 1971;94:8-12.
5. Sasaki O, Ootsuka K, Taguchi K, Kikukawa M. Multiple sclerosis presented acute hearing loss and vertigo. *Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994;56:55-6.
6. Pérez López L, Belinchón de Diego A, Bermell Carrión A, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C. Enfermedad de Ménière y migraña. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:126-9.
7. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998;108:1-28.
8. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, et al. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006;67:1028-33.
9. Radtke A, Lempert T, Gresty MA, Brookes GB, Bronstein AM, Neuhauser H. Migraine and Ménière's disease. Is there a link? *Neurology* 2002;59:1700-4.
10. Selesnick SH, Jackler RK. Clinical manifestations and audiological diagnosis of acoustic neuromas. *Otolaryngol Clin North Am* 1992;25:521-51.
11. Jonson EW. Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;103:152-8.
12. Aubart-Cohen F, Klein I, Alexandra JF, Bodaghi B, Doan S, Fardeau C, et al. Long-term outcome in Susac syndrome. *Medicine* 2007;86:93-102.
13. Susac JO. Susac syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology* 1994;44:591-3.
14. Rennebohm RM, Egan RA, Susac JO. Treatment of Susac's syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:67-74.
15. Castro Junior NP, Almeida CI, Campos CA. Sudden sensorineural hearing loss and vertigo associated with arterial occlusive disease: three case reports and literature review. *Sao Paulo Med J* 2007;125:191-5.
16. Son EJ, Bang JH, Kang JG. Anterior inferior cerebellar artery infarction presenting with sudden hearing loss and vertigo. *Laryngoscope* 2007;117:556-8.
17. Kanzaki J, Koyama E. Vascular loops in internal auditory canal as possible cause of Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx* 1986;13:105-11.
18. Baloh RW. Vestibular disorders due to cerebrovascular disease. En: Baloh RW, Halmagyi GM (eds.). *Disorders of the vestibular system*. Oxford: Oxford University Press; 1996. p. 418-29.
19. Dumas G, Schmerber S, Boulat E, Lavielle JP. Cavernous angiomas of the brain stem: auditory and vestibular manifestations. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2001;122:103-10.
20. Klemm E, Pollina U. Otosyphilis: report on six cases. *Laryngoscope* 2004;18:429-34.
21. Yimtae K, Srirompotong S, Lertsukprasert K. Otosyphilis: A review of 85 cases. *Otol Neurotol* 2007;136:67-71.
22. Bom SJ, Kemperman MH, Huygen PLM, Luijendijk, MWJ, Cremers CWRJ. Cross-sectional analysis of hearing threshold in relation to age in a large family with cochleovestibular impairment thoroughly genotyped for DFNA9/COCH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:280-6.
23. Verstreken M, Declau F, Wuyts FL, D'Haese P, Van Camp G, Fransen E, et al. Hereditary otovestibular dysfunction and Ménière's disease in a large Belgian family is caused by a missense mutation in the COCH gene. *Otol Neurotol* 2001;22:874-81.
24. Jackler RK, De La Cruz A. The large vestibular aqueduct syndrome. *Laryngoscope* 1989;99:1238-43.
25. Madden C, Halsted, Benton C, et al. Enlarged vestibular aqueduct syndrome in the pediatric population. *Otol Neurotol* 2003;24:625-32.
26. Davidson HC, Harnsberger HR, Lemmerling MM, et al. MR evaluation of vestibulocochlear anomalies associated with large endolymphatic duct and sac. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1435-41.
27. Pryor SP, Madeo AC, Reynolds JC, et al. SLC26A4/PDS genotype-phenotype correlation in hearing loss with enlargement of the vestibular aqueduct (EVA): evidence that PS and non-syndromic EVA are distinct clinical and genetic entities. *J Med Genet* 2005;42:159-65.
28. Fitzgerald DC. Perilymphatic fistula and Ménière's disease. Clinical series and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:430-6.
29. Fukaya T, Nomura Y. Perilymphatic fistula: differential diagnosis from Ménière's disease. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1990;93:2009-13.
30. Psifidis A, Psillas GK, Daniilidis J. Sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up results. *Laryngoscope* 2006;134:809-15.
31. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984;94:647-61.
32. Schaaf H, Seling B, Rienhoff NK, Laubert A, Nelting M, Hesse G. Is recurrent loss of low frequency tone perception -without vertigo- a precursor of Ménière disease? *HNO* 2001;49:543-7.
33. Moscicki RA, San Martin JE, Quinterro CH, et al. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss: correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *JAMA* 1994;272:611-6

34. Ruckenstein MJ. Autoimmune inner ear disease. *Curr Opin in Rheumatology* 2004;12:426-30.
35. Virolainen E. Vestibular disturbances in otosclerosis. *Acta otolaryngol Suppl (Stockh)* 1972;306:1-34.
36. Pollak A. Otosclerosis associated with Ménière disease: a histological study. *Adv Otorhinolaryngol* 2007;65:50-2.
37. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Otosclerosis involving the vestibular aqueduct and Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;103:107-12.
38. Klockars T, Kentala E. Case report: Ménière's disease and otosclerosis -different outcomes of the same disease? *Auris Nasus Larynx* 2007;34:101-4.
39. Shea JJ, Ge K, Orchik DJ. Endolymphatic hydrops associated with otosclerosis. *Am J Otol* 1994;15:348-57.
40. Sismanis A, Hughes GB, Abedi A. Coexisting otosclerosis and Ménière's disease: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Laryngoscope* 1986;96:9-13.
41. Marcos Pérez SM, Montes Plaza JM, Valda Rodrigo J, Rubio Sanz MJ. Paget's disease with temporal bone involvement, hypoacusis and vertigo. A propos a case. *Acta Otorrinolaring Esp* 1992;43:232-4.
42. Santa Cruz Ruiz S, Muñoz Herrera A, Pérez Plasencia D, Aguirre F, Guillén Guerrero V, Figueroa García T. Labyrinth aspects of cranial Paget's disease. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1999;26:549-56.
43. Cmejrek RC, Megerian CA. Obstructing lesions of the endolymphatic sac and duct mimicking Ménière's disease. *Ear Nose Throat J* 2004;83:753-6.
44. Kim HJ, Butman JA, Brewer C, Zalewski C, Vortmeyer AO, Glenn G, et al. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Linday disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J Neurosurg* 2005;102:503-12.
45. Pérez N, Martín E, Zubieta JL, Romero MD, García-Tapia R. Benign paroxysmal vertigo in patients with Ménière's disease treated with intratympanic gentamycin. *Laryngoscope* 2002;112:1104-9.
46. Gluth M, Baratz K, Matteson E, Driscoll C. Cogan syndrome : a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proceedings* 2006;81:483-8.
47. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Bletry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's síndrome: 32 cases and review of the literature. *Reumatology (Oxford)* 2004;43:1007-15.
48. Ondrey FG, Moldestad E, Mastroianni MA, Picus A, Sklare D, Vernon F, et al. Sensorineural hearing loss in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Laryngoscope* 2006;116:1873-6.
49. Mouadeb DA, Ruckenstein MJ. Antiphospholipid inner ear syndrome. *Laryngoscope* 2005;115:879-83.
50. Vibert D, Blaserr B, Ozdoba C, Häusler R. Fabry's disease: otoneurologic findings in twelve members of one family. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:412-8.
51. Acar GO, Acio\_lu E, Enver O, Ar C, Sahin S. Unilateral sudden hearing loss as the first sign of chronic myeloid leukemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007;254:1513-6.

## 8. MEN. PROGRAMA INFORMÁTICO PARA VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Herminio Pérez Garrigues, Rafael Ramírez Llorens

### INTRODUCCIÓN

La utilización de recursos informáticos en la práctica clínica diaria es, actualmente, muy importante; podríamos incluso decir que es imprescindible<sup>1-4</sup>. En las enfermedades crónicas en general y en la enfermedad de Ménière (EM) en particular, esta afirmación adquiere especial relevancia porque, al controlar al paciente durante años, la documentación clínica acumulada es copiosa y difícil de manejar, con problemas para extraer conclusiones sobre la evolución general, el comportamiento de los distintos síntomas, la eficacia de los tratamientos, etc.

La EM, sin ser un proceso que comprometa la vida, tiene unas características que angustian al paciente: provoca síntomas desagradables<sup>5</sup>, especialmente las crisis de vértigo y los acúfenos, la etiología es desconocida y las posibilidades de tratamiento son reducidas. En esta situación es lógico que el enfermo quiera conocer cuál puede ser su futuro. Con soportes informáticos podremos conocer mejor el curso natural de la enfermedad y nos permitirá orientar la respuesta.

Para conocer el curso natural de una enfermedad, es necesario disponer de un número importante de pacientes controlados durante muchos años. La EM no es un proceso frecuente<sup>6-8</sup>, por lo que es difícil conseguir muestras con muchos casos y que hayan sido bien controlados durante suficiente tiempo. Posiblemente por ello existan pocas publicaciones sobre este tema<sup>9,10</sup>. Una solución es efectuar estudios multicéntricos. Para ello, la muestra estudiada debe cumplir las siguientes condiciones: 1) homogeneidad en el criterio diagnóstico; 2) similitud en la recogida de datos;

3) precisión en la valoración de los síntomas y de los parámetros de las exploraciones.

Una aplicación informática, con un sistema de recogida de datos con listas cerradas, será la mejor herramienta para cumplir estos requisitos. Con este propósito, un grupo de especialistas en patología del vértigo, pertenecientes a varios hospitales, han desarrollado en España el programa informático MEN.

La mejor forma de validar un sistema informático es que sea utilizado, durante un tiempo, por distintos usuarios y en diversas circunstancias<sup>11</sup>. El programa MEN se ha ido perfilando y consensuado desde su inicio<sup>12</sup>, hace varios años, hasta la versión actual de 2008. Se han ensayado varias versiones beta del *software* en la clínica diaria, de manera que se ha podido comprobar si cubría las necesidades, técnicas y de concepto, para las que fue creado.

Existen pocas aplicaciones informáticas en Otoneurología dirigidas fundamentalmente al diagnóstico de un paciente con vértigo<sup>13</sup>. Se basan en programas de inteligencia artificial, utilizando cuestionarios estructurados a través de diagramas de flujo. En la literatura médica no hemos encontrado programas similares al que presentamos nosotros.

### EL PROGRAMA MEN. FINALIDADES

El programa MEN, sencillo y rápido de utilizar, persigue los siguientes objetivos:

- Que todos los especialistas que lo utilicen se basen en las mismas definiciones y condiciones para el seguimiento y la evolución de los enfermos.



- Almacenar la información de los pacientes, tanto los datos personales de filiación como los datos de la primera visita y los de los controles sucesivos.
- Objetivar con gráficos y resúmenes la evolución de los síntomas de cada paciente.
- Obtener listados con un determinado perfil; por ejemplo, distribución de los pacientes por sexo, edad, oído afectado, etc.
- Recoger información de las exploraciones complementarias más representativas.
- Evaluar la eficacia de los tratamientos.
- Posibilidad de exportar los datos directamente a programas informáticos que permitan su análisis (SPSS, Excel, Acces).
- Posibilidad de aunar las distintas bases de datos de diferentes hospitales en una única base de datos, para poder realizar estudios multicéntricos<sup>14</sup>.
- Poder participar en estudios de metaanálisis con los datos extraídos del programa. Por ello, respeta las definiciones y propuestas de la AAOO<sup>15</sup> sobre la presentación de datos en la EM, que son las más aceptadas actualmente en la comunidad científica.

### EL PROGRAMA MEN. ESTRUCTURA Y CARACTERÍSTICAS

El programa es una base de datos de pacientes y, por lo tanto, debe ser protegido con arreglo a la ley orgánica de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal<sup>16</sup>. Por este motivo, tiene un registro de usuarios definido por el administrador de la base de datos bajo clave de acceso.

MEN funciona bajo entorno *Windows*. Utiliza barras de herramientas, botones de comandos y menús desplegables cuando se han estructurado las posibles respuestas. En la parte izquierda de la primera pantalla aparece un menú que nos permite desplazarnos al resto de pantallas. Cada una de ellas organiza la información en fichas. Por ejemplo, cuando accedemos a un paciente concreto, aparecerá una pantalla con las fichas de revisiones, tratamientos (médicos o quirúrgicos), audiometrías, etc.

Tras completar la clave de acceso al programa, aparece la primera pantalla con las opciones siguientes:

- Introducir un nuevo paciente.
- Acceder a los datos de un paciente que ya tenemos registrado para introducir información de las revisiones médicas.
- Solicitar información resumida o listados sobre determinadas características de los pacientes almacenados: distribución por sexo, por oído afectado, por tipo de tratamiento, etc.
- Descargar los datos a otros programas (*Excel*) de forma tabulada para efectuar estudios.

Si se trata de paciente nuevo, irán apareciendo pantallas para que introduzcamos:

- Datos administrativos.
- Datos clínicos de la primera visita o datos generales.
- Tratamientos médicos.
- Tratamientos quirúrgicos.
- Pruebas complementarias.
- Audiometrías.
- Datos clínicos de las revisiones.

Los datos administrativos son necesarios para la localización y la identificación del paciente. Al introducirlos se genera una clave o código de transferencia, que sirve para identificar al paciente de forma anónima.

La pantalla de datos generales recoge la información de lo que le ha sucedido al paciente hasta el momento de la primera visita; equivale a un resumen de la historia clínica. Incluye las fechas de inicio de cada uno de los síntomas, el oído afecto, el número de crisis vertiginosas y su intensidad durante el año anterior a la consulta, la presencia de factores que influyen o modifican la enfermedad o su tratamiento, y el estadio funcional del paciente (según las normas de la AAOO).

Al introducir el oído afecto se despliega un menú con las opciones: «no seguro» si se trata de una EM probable o posible; «oído izquierdo», «oído derecho» o «bilateral» si cuando llega a nuestra consulta es una EM definitiva.

Tanto en la ficha de datos administrativos como en la de datos generales existe un campo de escritura libre para añadir información adicional según nuestro criterio.

Las fichas de tratamiento, médico y quirúrgico, nos solicita que introduzcamos la medicación que le damos al paciente. Permite ver los fármacos o intervenciones que ha ido recibiendo el paciente a lo largo del control evolutivo. Lo mismo ocurre con la ficha de pruebas complementarias. También hay dos tablas orientativas de los distintos tratamientos y dosis para poder unificar criterios. Dichas tablas pueden ser modificadas por cada usuario para facilitar su uso.

La ficha de audiometrías permite revisar las audiometrías del paciente ordenadas de más recientes a más antiguas.

La pantalla de revisiones nos pedirá el número de episodios de vértigo y su intensidad desde la última revisión hasta la fecha actual. También registraremos el estadio funcional del paciente y la audición. Al terminar, podemos ver un resumen de los índices y estadios en los que encuadraremos al paciente en ese momento. Esta pantalla nos muestra de una forma muy sencilla la evolución del paciente desde que empezamos a controlarlo.

En cada una de las pantallas que se nos muestran existen dos botones en la parte inferior que permiten la impresión de dicha hoja o la descarga de los datos recogidos.

La descarga de los datos a otras aplicaciones se hace rápidamente y de forma compatible con la mayor parte de los programas de estudio estadístico actuales (*Excel*, *SPSS*), para que puedan ser manejados con la máxima flexibilidad posible.

En las versiones anteriores del programa, los datos debían ser compartidos mediante correo electrónico o en otros soportes informáticos que se intercambiaban por correo o personalmente. La versión actual del programa permite enviar directamente los datos a una base común para estudios multicéntricos.

Podemos concluir que MEN es una aplicación informática para el control y el seguimiento de pacientes con EM sencilla de utilizar, que utiliza las propuestas de diagnóstico y clasificación de la AAOO, y que está enfocada a realizar fácilmente tanto estudios uni como multicéntricos sobre las distintas variables de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Greenes RA, Shortliffe EH. Medical informatics. An emerging academic discipline and institutional priority. *JAMA* 1990;263:114-8.
2. Shortliffe EH. The computer as clinical consultant. *Arch Intern Med* 1980;140:313-4.
3. Medical informatics. *Lancet* 1990;335:824-5.
4. Lindberg DA, Humphreys BL. Medical informatics. *JAMA* 1996;275:1821-2.
5. Söderman ACH, Bagger-Sjoberg D, Bergenius J, Langius A. Factors Influencing Quality of Life in Patients with Ménière's Disease, Identified by Multidimensional Approach. *Otology&Neurotology* 2002;23:941-8.
6. Havia M, Kentala E, Pykkö. Prevalence of Ménière's Disease in general population in Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;136:762-8.
7. Morales Angulo C, Gómez Castellanos R, García Mantilla J, Bezos Capelastegui JT, Carrera F. Epidemiología de la enfermedad de Ménière en Cantabria. *Acta Otorrinlaringol Esp* 2003;54:601-5.
8. Shojaku H, Watanabe Y, Fujisaka M, Tsubota M, Kobayashi K, Yasumura S, Mizukoshi K. Epidemiologic characteristics of definite Ménière's disease in Japan. A long-term survey of Toyama and Niigata prefectures. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67:305-9.
9. da Costa SS, de Sousa LC, Piza MR. Ménière's disease: overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35:455-95.
10. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-Term progresión of Ménière's disease. *The American Journal of Otology* 1989;10:170-3.
11. Miller RA, Schaffner KF, Meisel A. Ethical and legal issues related to the use of computer programs in clinical medicine. *Ann Intern Med* 1985;102:529-36.
12. Pérez-Garrigues H. Programa Informático para el estudio de pacientes con vértigo de Ménière. *Ann. ORL Iber-Amer* 1992;3:265-74.
13. Kentala E, Pykkö I, Auramo Y, Juhola M. Database for vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:383-90.
14. Pérez Garrigues H, López Escámez JA, Pérez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time Course of Episodes of Definitive Vertigo in Ménière's Disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1149-54.
15. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
16. Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal. *Boletín Oficial del Estado*, 31 de Octubre 1992 (núm. 262).



# Parte 4

## Tratamiento de la enfermedad de Ménière

Coordinador:  
Carmelo Morales Angulo



## 1. TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

María Cruz Tapia Toca, Carlos Herraiz Puchol, Francisco Antolí Candela

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) se define como un síndrome idiopático de hidropesía endolinfática cuya causa se desconoce<sup>1</sup>, caracterizándose por episodios de vértigo recurrente, hipoacusia, acúfenos y plenitud ótica. Nos referimos al síndrome de Ménière (SM) cuando la sintomatología previa es debida a enfermedades de origen conocido, por ejemplo inmunológico, infeccioso o traumático, entre otras. En este sentido, Honrubia<sup>2</sup> las denomina EM secundarias. Por ello, el tratamiento farmacológico en ocasiones va dirigido a tratar sus causas.

El vértigo de Ménière (VM) se trata prioritariamente con fármacos, además de intentar controlar otros aspectos, como los cambios en el estilo de vida, la alimentación y el control del estrés, que pueden agravar los síntomas vestibulares de esta enfermedad<sup>3</sup>. Si fracasan los tratamientos médicos respecto al vértigo, se prescriben, según la indicación de cada paciente, fármacos administrados intratimpánicamente, como los corticoides o la gentamicina. Otra posible opción terapéutica del VM es la presoterapia. Mediante este método se provoca una presión en el oído medio que se traslada al oído interno; así, el sistema de líquidos del oído interno puede afectarse por la presión que se ejerce sobre ellos, mejorando los síntomas de la EM<sup>4</sup>. Como última alternativa de tratamiento del vértigo, algunos pacientes requieren la neurectomía del nervio vestibular, la laberintectomía o el drenaje del saco endolinfático.

El objetivo de este capítulo es llevar a cabo una revisión de los diferentes tratamientos farmacológicos que se utilizan para paliar las crisis vertiginosas, las náuseas y los vómitos, así como el desequilibrio que padecen los enfermos con Ménière. La selección del tratamiento dependerá de los sínto-

mas que manifiesta el paciente en el momento del diagnóstico otoneurológico y del grado de compensación vestibular. Resaltamos la importancia de tratar una EM secundaria a otras patologías<sup>5</sup> centrándonos en el tratamiento específico para cada una de ellas. Debido al creciente interés en la aplicación de los dispositivos para la aplicación de presiones controladas en el oído interno, se revisa la indicación de este tratamiento para el VM. Hacemos hincapié en las patologías que inciden negativamente en la mejoría de estos pacientes: trastornos psicossomáticos, existencia de lesiones concomitantes visuales, propioceptivas o en el sistema nervioso central, así como hipertensión arterial, diabetes o anemia, que puedan agravar los síntomas del paciente. Resaltamos la importancia del consejo médico que se ofrece al paciente sobre su enfermedad, las posibilidades terapéuticas y la posible evolución de la misma, intentando que esta información sea objetiva y sin alarmismo por parte del otorrinolaringólogo. Finalmente, se valora la eficacia del tratamiento antivertiginoso con los cuestionarios respecto a la incapacidad que provoca el vértigo<sup>1</sup>, recomendándose su utilización antes y después de los tratamientos.

### FARMACOTERAPIA PARA EL VÉRTIGO DE MÉNIÈRE

Ante las manifestaciones clínicas de la enfermedad, el paciente demanda un tratamiento que minimice estos síntomas y que favorezca la calidad de vida en el SM. Las metas del tratamiento deben ir dirigidas a los siguientes objetivos:

- Reducción del número y de la gravedad de los ataques de vértigo.
- Eliminar o mejorar los incrementos de hipoacusia y de la intensidad del acúfeno que a menudo se asocian a estos ataques.

- Mejorar los síntomas crónicos y minimizar su efecto en la calidad de vida de los pacientes: acúfeno y desequilibrio.
- Prevenir la progresión de la enfermedad: preservar la función auditiva y vestibular.
- Intentar eliminar la reacción psicoemocional (depresión, ansiedad) que a menudo acompaña a los pacientes con grados más graves de la enfermedad.

Hasta la actualidad no hay un tratamiento curativo para la EM, pero sí existen fármacos para el control de los síntomas vestibulares. Respecto a estos tratamientos, se clasifican atendiendo a la sintomatología que presenta el paciente durante la fase aguda de la enfermedad o posteriormente durante el periodo de intercrisis, cuando el paciente se encuentra con inestabilidad o desequilibrio postural. No recomendamos pautar una cirugía o fármacos intratimpánicos sin haber instaurado el tratamiento medicamentoso al menos por un periodo de seis meses, puesto que en la mayoría de los pacientes no requerirán otro tipo de intervención. Según nuestra estadística, un 12% de los casos sí necesitan un tratamiento quirúrgico o intratimpánico para resolver el vértigo incapacitante del paciente.

### Fármacos utilizados durante las crisis vertiginosas

Su eficacia está probada para reducir el vértigo, las náuseas y los vómitos. Se aconseja suprimirlos después de las 48 horas de su instauración, puesto que retrasan los mecanismos de la compensación vestibular. A estos antivertiginosos se les denomina sedantes vestibulares y su principal mecanismo es bloquear los receptores de neurotransmisores en el trayecto de la vía vestibular<sup>6</sup>.

Entre estos fármacos destacan las benzodiazepinas, los antihistamínicos bloqueantes de los receptores H1, los anticolinérgicos y los antidopaminérgicos. Excepto las benzodiazepinas, el resto de los sedantes vestibulares son antieméticos. En ocasiones es necesario un tratamiento de soporte para paliar la deshidratación secundaria al cortejo vegetativo que sufre el paciente durante las crisis vertiginosas.

### Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas actúan sobre el sistema gabaérgico cerebeloso inhibiendo la respuesta vestibular. Se utilizan frecuentemente

para el tratamiento de la crisis aguda debido a su efecto sedante vestibular central y por su acción ansiolítica<sup>7</sup>. Otra de sus ventajas es que no provocan efectos extrapiramidales como otros sedantes vestibulares que se detallan después. La dosis habitual de diazepam es de 5-10 miligramos (mg) cada 12 o 24 horas, administrada de forma oral o intravenosa.

Sus efectos secundarios son la sedación y la falta de coordinación y de memoria; en raras ocasiones pueden provocar una depresión respiratoria si se administran por vía intravenosa. Están contraindicadas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva y en la miastenia gravis.

### Fármacos antieméticos

El dimenhidrinato es un antihistamínico anti-H1 cuya utilidad está probada en la cinetosis y en cualquier tipo de vértigo agudo, como es el caso del VM por su efecto antiemético. También tiene una acción anticolinérgica por su acción supresora laberíntica. La dosis de dimenhidrinato es de 50-100 mg cada 12 o 24 horas, por vía oral, intramuscular o rectal. Su inconveniente es que produce somnolencia, aunque hay preparados con cafeína para evitar este efecto. Dentro del grupo de antihistamínicos, aunque con menor utilidad, se encuentran la ciclina y la meclizina.

Entre los fármacos antidopaminérgicos, la tietilperacina es una fenotiazina que está considerada un potente antiemético, al bloquear los receptores de dopamina. La dosis es de 6,5 mg cada 8-12 horas, en comprimidos o en supositorios. Sus efectos adversos son la sequedad de boca, la visión borrosa y las reacciones extrapiramidales. La proclorperazina es otra fenotiazina utilizada en los trastornos psicóticos, la ansiedad y para controlar la emesis mediante el bloqueo de los receptores de dopamina. La dosis habitual es de 10 mg cada 6 horas. Entre sus efectos secundarios, puede provocar reacción extrapiramidal, hipotensión arterial y somnolencia. Su utilización es menos frecuente que la tietilperacina. La metoclopramida es otro antidopaminérgico que ejerce un potente efecto antiemético, al actuar sobre la zona postrema quimiorreceptora en el tronco cerebral. Se administra por varias vías: oral, parenteral y en supositorios, con una posología de 10 a 20 mg cada 12 horas. Sus principales efectos

tos secundarios son la somnolencia y la hipotensión arterial, así como las reacciones extrapiramidales.

El sulpiride es un neuroléptico que se administra por vía oral o intravenosa, a dosis de 50-100 mg cada 12 o 24 horas. Este medicamento es eficaz para controlar el VM incapacitante. Sus reacciones adversas por su acción antidopaminérgica son similares a las de la tietilperacina. La prometazina es una fenotiazina con notables propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas. Además, ejerce un efecto antidopaminérgico considerable. Las propiedades antieméticas y sedantes vestibulares de la prometazina, así como la posibilidad de administrarla por vía rectal, hacen que sea un tratamiento de utilidad para las crisis agudas del VM. La dosis recomendada en adultos es de 12 a 25 mg cada 6 horas. Este fármaco provoca escasos efectos extrapiramidales<sup>6</sup>.

Dentro de los fármacos con acción anticolinérgica destaca la escopolamina, que es un alcaloide natural de la belladona. Aunque está indicado principalmente en la cinetosis, también se utiliza en las crisis de Ménière para prevenir las náuseas y los vómitos. Por sus efectos anticolinérgicos, los pacientes pueden presentar visión borrosa, sequedad de boca y fatiga. La dosis habitual es de 0,2 mg por vía oral. También se dispone de película adhesiva que se pega a la piel, liberándose

el fármaco a una velocidad constante y suficiente para minimizar los efectos secundarios y prolongar su acción.

En la tabla 1 se expone un resumen de los fármacos sedantes vestibulares más utilizados para controlar el VM, las náuseas y los vómitos. Durante el periodo de instauración de estos medicamentos, el paciente debe estar controlado estrechamente por el médico ante la posibilidad de presentar cualquier efecto adverso y poder eliminar el fármaco de inmediato. Superada la crisis aguda, se debe animar al paciente a la movilización de forma paulatina y a que regrese a su actividad cotidiana lo antes posible.

### Fármacos utilizados durante la fase de intercrisis de la enfermedad de Ménière

El estado intercrisis de la EM se define como el periodo de tiempo que transcurre entre una crisis o descompensación de la enfermedad y la siguiente. Las crisis pueden ser bien auditivas (incremento de hipoacusia, presión auricular o acúfeno), bien vestibulares (vértigo), o bien una que combine ambos síntomas. Tiene una duración muy variable entre unos pacientes y otros, sin que en la actualidad tengamos medios para predecir la evolución de la enfermedad y el momento de la descompensación de la misma.

Tratamiento farmacológico del vértigo de Ménière. Fase aguda			
Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Benzodiazepinas	5 mg/8 a 12 h vo.; iv.	Sedación Falta de concentración Depresión respiratoria	Enfermedad pulmonar obstructiva
Dimenhidrinato	50 a 100 mg/8 a 12 h vo., im., iv.	Somnolencia	—
Tietilperazina	6,5 mg/8 a 12 h vo., vr.	Sequedad de boca Visión borrosa Reacción extrapiramidal	Hipotensión Estado comatoso Parkinson
Sulpiride	50 a 100 mg/12 a 24 h vo., iv.	Sequedad de boca Visión borrosa Reacción extrapiramidal	Parkinson
Metoclopramida	10 a 20 mg/12 h vo., im., vr.	Hipotensión Somnolencia Reacción extrapiramidal Trastornos endocrinos	—

Vía oral (vo.); vía rectal (vr.); vía intramuscular (im.); vía intravenosa (iv.).

Tabla 1



Los síntomas que presenta el periodo intercrisis vienen definidos por:

- **Hipoacusia:** en las fases intermedias, la hipoacusia se mantiene estable, con discretas fluctuaciones a lo largo del día o a temporadas, según los pacientes. Cuando la pérdida auditiva es intensa, no suelen producirse cambios.
- **Acúfeno y plenitud aural:** también tiende a mantenerse estable, con discretas intensificaciones que suelen coincidir con las de la hipoacusia.
- **Inestabilidad, mareo, lateropulsión y vértigo:** el síntoma vestibular más frecuente durante la fase intercrisis es la inestabilidad, con cierta lateropulsión hacia el lado del oído afecto. El paciente presenta una cierta sensación de inestabilidad que se agrava con los movimientos cefálicos bruscos o los cambios de posición rápidos. Algunos individuos muestran una sensación más vaga de mareo, con cierta presión cefálica y «borrachera». La presencia de vértigos de segundos o minutos de duración también puede ser frecuente en el periodo intercrisis, y en ocasiones se ha relacionado con vértigos posicionales paroxísticos benignos, secundarios a la propia EM y que responden a las maniobras liberadoras o de adaptación vestibular.

Hasta la fecha, los distintos metaanálisis que se han realizado respecto al tratamiento de la EM durante los periodos de intercrisis se encuentran con escollos difíciles de solventar cuando nos atenemos a los criterios que marca la Medicina basada en la evidencia. La dificultad en establecer unas medidas de evaluación y seguimiento hacen que la mayoría de estudios no sigan criterios comunes para estandarizar los resultados. Las directrices que marcó la Academia Americana de Otorrinolaringología en 1995<sup>1</sup> con este fin no son seguidas por muchos autores en la publicación de sus estudios, por lo que difícilmente podemos comparar unos trabajos con otros y establecer criterios de eficacia de un determinado tratamiento. Por otro lado, el hecho de que se requiera un periodo prolongado de evaluación para considerar un tratamiento como eficaz de 24 meses y la fluctuación natural de la enfermedad hacen que los ensayos clínicos sean difíciles de llevar a cabo con rigor y constancia.

El primer y más importante paso en el manejo de la EM es la información que ofrecemos al paciente sobre su pato-

logía. Debemos dedicar tiempo a la explicación de los síntomas y su probable evolución; la implicación en ocasiones de etiologías que favorecen el SM, las posibilidades terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad. Debemos ser objetivos pero no alarmistas, ni ofrecer una idea negativa o derrotista de la patología. La evolución es muy variable entre los pacientes, y muchos de ellos desarrollan formas menores de la EM, con síntomas clínicos más leves y controlados. La modificación de ciertos hábitos de vida (alimentación, tabaco, café, estrés), así como una dieta equilibrada, deben formar parte de nuestro consejo médico.

El abanico de fármacos más extendido para el tratamiento de la fase intercrisis incluye los que siguen a continuación.

### Diuréticos

El mecanismo de acción de los diuréticos en la EM se basa en mejorar la alteración del equilibrio hidroelectrolítico en la endolinfa. Como consecuencia, se reducirá su volumen y presión, bien por un incremento en el drenaje, bien por una reducción en su producción. Existen varios tipos de diuréticos:

- **Tiazidas:** son los diuréticos más empleados en la EM. Su mecanismo es a través de la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en los microtúbulos distales de la neurona. La clortiazida y sobre todo la hidrotiazida se utilizan en el control de la EM.
- **Diuréticos ahorradores de potasio:** inhiben el intercambio sodio/potasio en los túbulos colectores. Ejemplos de este tipo de diuréticos son la amilorida, la espironolactona y el triamterene.
- **Diuréticos de asa:** inhibición de cotransportadores en el asa de Henle. El más utilizado es la furosemida, a pesar del potencial efecto ototóxico de este fármaco.
- **Inhibidores de la anhidrasa carbónica:** inhiben la secreción de H<sup>+</sup> y, por tanto, la secreción de sodio y potasio. Un ejemplo es la acetazolamida.

La validez de los diuréticos ha sido cuestionada en diferentes artículos. Shinkawa et al., en 1986<sup>8</sup>, no demostraron su eficacia en animales a los que se les había provocado un hidrops endolinfático (HE). Ruckenstein et al., en 1991<sup>9</sup>, compararon el beneficio de la hidroclorotiazida frente a un

grupo placebo, sin observar diferencias significativas. La acetazolamida intravenosa puede incrementar el hidrops, y su uso oral no ha demostrado tampoco ser eficaz en la EM<sup>10</sup>. En una revisión de la *Cochrane Database of Systematic Reviews* de 2006, se estudió el efecto de los diuréticos en la EM<sup>11</sup>. El objetivo fue comprobar, a través de los distintos ensayos clínicos metodológicamente validados, la mejoría de los pacientes respecto al control del número y la gravedad de los ataques de vértigo, el efecto sobre los síntomas crónicos (acúfeno, desequilibrio o hipoacusia), así como la progresión de estos síntomas. Únicamente se consideraron aquellos estudios que comparaban diurético con placebo. De los siete estudios revisados, ninguno cumplía los criterios de calidad y rigor estadístico para ser incluidos en la revisión. Aun así, el hecho de que algunos de estos estudios refieran mejorías en el control del vértigo, las bajas dosis de diurético empleadas, el asumible coste económico y la escasa presencia de efectos secundarios (poliuria, sed, estreñimiento, impotencia, hipocalcemia, hipercalcemia, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y *rash* cutáneo) hacen que no se desaconseje su prescripción, a pesar de no poder comprobarse su efectividad con los estudios realizados.

### Vasodilatadores

Los vasodilatadores han sido ampliamente utilizados en el control de la fase intercrisis del VM, a pesar de la escasez de ensayos clínicos que avalen su utilidad. La EM se asocia con isquemia y por ello el empleo de estos fármacos.

La betahistina es un análogo de la histamina con una acción agonista sobre los receptores H1 y H2, y antagonista sobre los receptores H3<sup>12</sup>. Puede contribuir al aumento del flujo sanguíneo coclear<sup>13</sup>. La dosis se establece entre 24 y 48 mg al día durante dos meses. En muchos pacientes, la betahistina se usa de forma continuada durante años, aunque no se ha evaluado el efecto beneficioso con esta pauta en la evolución de la enfermedad. La *Cochrane Database System*<sup>14</sup> revisó la efectividad de la betahistina frente a placebo en el VM. De los estudios identificados, ninguno cumplía criterios estrictos de metodología estadística. En algunos de ellos se sugería una mejoría en el control de los síntomas vestibulares y del acúfeno. En otro de ellos, elaborado con una me-

todología más correcta, no existió diferencia entre la betahistina y el placebo en el control del acúfeno de la EM. No se objetivó en ningún trabajo un beneficio sobre la hipoacusia. Los efectos secundarios son muy escasos, aunque puede provocar molestias gástricas.

La trimetazidina a dosis de 20 mg, tres veces al día durante dos meses, puede ser útil en el control del vértigo en algunos pacientes, al considerarse como un antiisquémico celular<sup>15</sup>. En un ensayo clínico sobre 45 pacientes de EM, se comparó el efecto de la trimetazidina (60 mg/día) con la betahistina (36 mg/día) después de dos meses de tratamiento. Un 79% de pacientes con trimetazidina mejoraron significativamente en la evolución de la enfermedad, comparado con un 57% en el grupo de betahistina. También se produjo una eliminación significativa de crisis de vértigo en el primer grupo respecto al segundo. No hubo diferencias en los criterios audiométricos<sup>16</sup>. Este estudio no valoró el efecto a largo plazo de ambos fármacos.

El uso de antagonistas del calcio puede tener su utilidad en el VM asociado a cuadros de migraña. La flunarizina fue el primero en utilizarse. En un estudio descriptivo sobre 32 pacientes, se observó un efecto positivo en el control de los síntomas vestibulares tras tres meses de tratamiento<sup>17</sup>. Posteriormente, un ensayo a doble ciego comparó la mayor eficacia de la betahistina sobre la flunarizina, considerando el número de crisis de vértigo, disfunción vestibular y síntomas cocleares<sup>18</sup>. Este estudio obtuvo los mismos resultados con un diseño multicéntrico evaluando los resultados en el *Dizziness Handicap Inventory*<sup>19</sup>. El nimodipino, de acción parecida a la flunarizina, mejoró el vértigo (clase A, B y C) en un 67% de pacientes después de dos meses de tratamiento<sup>20</sup>. El efecto adverso de la flunarizina es el sobrepeso, y está contraindicada en los pacientes con úlcus gastroduodenal. La cinnarizina es un antihistamínico que actúa sobre los receptores vestibulares del oído interno y el centro del vómito en el hipotálamo. Su acción calcioantagonista también ofrece un efecto vasodilatador. La dosis está establecida en 75 mg/12 h. Se suele asociar al piracetam para incrementar el grado de oxigenación del tejido nervioso (800 mg/12 h).

El uso de la farmacoterapia durante la fase intercrisis del SE está muy extendido entre los otoneurólogos, dada su exce-

lente tolerancia y su probable acción beneficiosa sobre la patología vascular laberíntica, si bien son necesarios estudios multicéntricos rigurosos que demuestren su efectividad.

## Corticoterapia

### Oral

La utilización de corticoides en la patología del laberinto ha sido propuesta con mayor o menor éxito en diversas etiologías. El mecanismo de acción del corticoide se ha relacionado con la fisiopatología del HE. Su acción inmunosupresora es relevante en el mecanismo de autoinmunidad que se ha asociado a la EM. En un estudio sobre 108 pacientes con EM, el 91% presentaba anticuerpos positivos para uno o más de los ocho antígenos de oído interno testados por ELISA (anticuerpos anticólageno tipo II, IX y XI, etc.)<sup>21</sup>. La acción antiinflamatoria de los corticoides se produce a través de la inhibición del reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, y el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas en la zona inflamada. Provocan vasodilatación y aumentan el flujo microvascular a través de un efecto antioxidante. La acción neuroprotectora, así como el papel en la regulación del sistema Na-K-ATPasa necesario en el equilibrio entre endolinfa y perlinfa, son de gran interés para el control del HE<sup>22</sup>. Por otro lado, se ha demostrado que los esteroides pueden incrementar la tasa de disparo de los potenciales de acción de las neuronas del núcleo vestibular medial. Este núcleo recibe aferencias de los conductos semicirculares. La estimulación de los núcleos vestibulares puede controlar el vértigo<sup>23</sup>.

La efectividad de la corticoterapia fue evaluada, en un ensayo doble ciego y aleatorizado con grupo placebo, por Morales-Luckie en 2005<sup>24</sup>. Se incluyeron pacientes con un control limitado del vértigo y una incapacidad grave (escala 3 sobre 6). Un grupo recibió tratamiento con acetazolamida (250 mg/48 h) y el antiemético difenidol (25 mg/día), mientras que el segundo recibió el mismo tratamiento más prednisona (0,35 mg/kg al día) durante 18 semanas. Se evaluó la respuesta de los distintos síntomas a los 12 meses de suspender la prednisona. La frecuencia y la duración del vértigo se redujeron en un 50% en el grupo tratado con corticoides frente al 30% en el grupo placebo. No se observaron diferencias en cuanto al

nivel de hipoacusia y la plenitud aural. Aunque se ha demostrado en este estudio que los corticoides pueden incidir positivamente en los síntomas de la EM, el problema radica en cuál debe ser la dosificación adecuada.

Respecto a la audición, Fuse et al. demostraron que dosis altas de corticoides mejoraban la evolución a corto plazo y el pronóstico de la pérdida auditiva en pacientes con hipoacusias en frecuencias graves<sup>25</sup>. El estudio de Morales-Luckie utiliza dosis más bajas, pero durante más tiempo. En la EM bilateral, un 80% de los pacientes mejoraron su audición, según se describe en el estudio de Kilpatric et al.<sup>26</sup>. En nuestra experiencia, sobre una muestra de 34 pacientes con EM definitiva, se evaluó la utilidad de la corticoterapia oral en los síntomas auditivos. Se prescribió metilprednisolona 1 mg/kg/día durante una semana, así como reducción de dosis progresiva a razón del 50% durante 6 días, 25% durante 7 días y 12,5% durante 8 días. Un 43% de los pacientes mejoraron en 15 dB o más alguna de las frecuencias a las seis semanas del tratamiento. El 53% mejoró su acúfeno en dos o más puntos de la escala analógica (0-10)<sup>27</sup>.

De la bibliografía consultada, concluimos que la utilización de esteroides orales es una práctica habitual en la EM, aunque se adolece de ensayos clínicos que estandaricen y establezcan los criterios y las dosis adecuados.

### Intratimpánica

La amplia difusión de la vía intratimpánica en la patología del oído interno que muestra la literatura médica avala la eficacia de los esteroides en la EM. El ensayo clínico aleatorizado más riguroso hasta la fecha viene descrito por Garduño-Anaya et al. (2005)<sup>28</sup>. La mejoría en el control del vértigo a dos años en el grupo tratado con corticoides fue del 100% respecto al placebo (64%). No hubo diferencias significativas en la media de frecuencias 0,5-1-2-3 KHz entre ambos grupos, ni tampoco en el cuestionario de incapacidad del acúfeno (*Tinitus Handicap Inventory*), con una reducción del 48% en el grupo tratado frente al 20% en placebo. En nuestra clínica utilizamos un protocolo de metilprednisolona (0,5 ml a una concentración de 40 mg/ml) con tres instilaciones (una por semana). Los resultados a seis meses (n = 43) mostraban una reducción del número

de crisis de 3,9 a 1,1 episodios en 6 meses ( $p = 0,027$ ) (figura 1). El 62% mejoró los valores 0,5-1-2-3 kHz de la audiometría (de 62 a 51 db,  $p = 0,015$ ), y un 75% mejoró su acúfeno en dos puntos o más (escala visual analógica 1-10). Los resultados a dos años en ocho pacientes redujeron las crisis de vértigo de 7 a 1,38, mientras que los resultados auditivos mejoraron de 69 a 58 db (no significativo)<sup>29</sup> (figura 1).

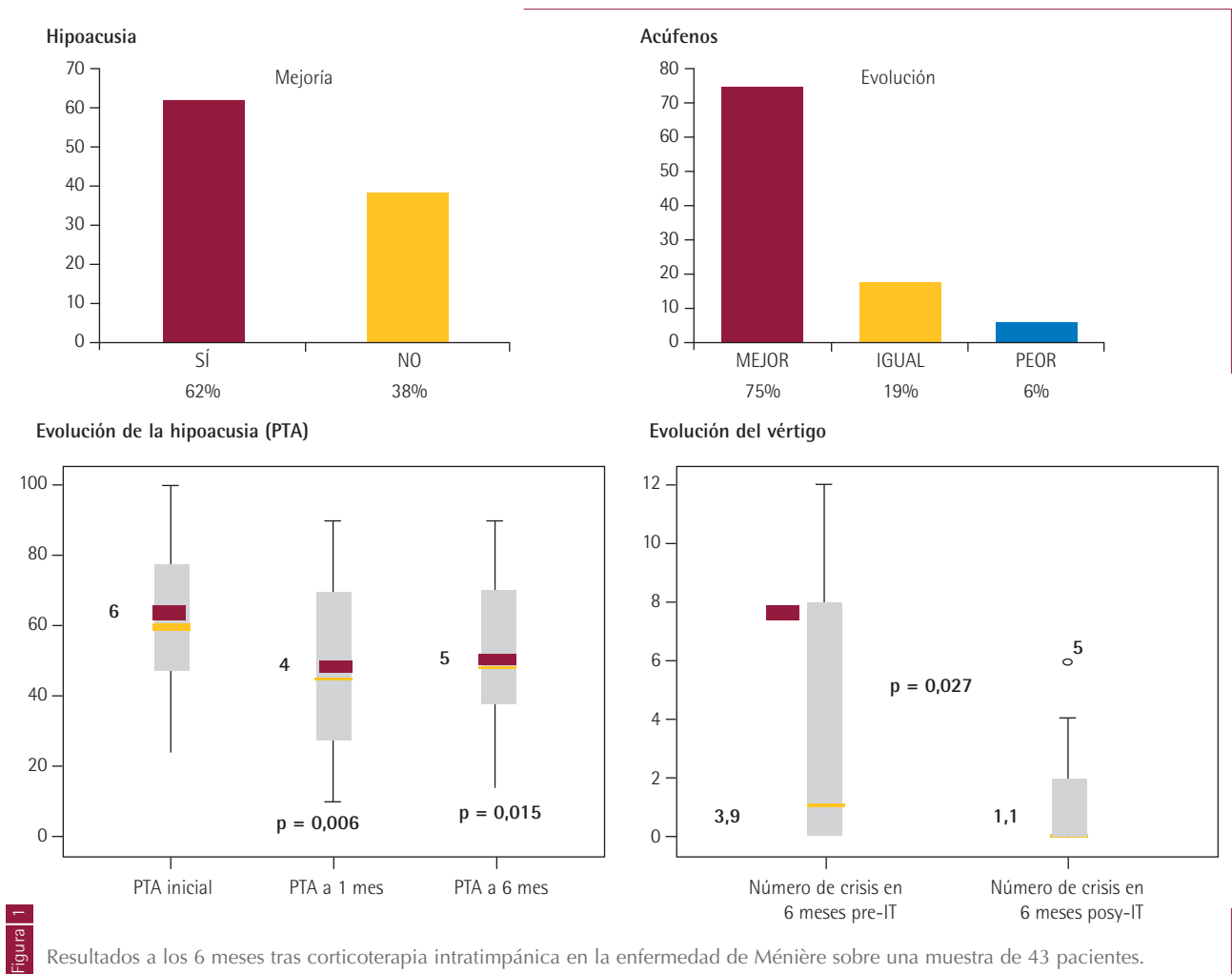
En aquellos casos en los que la corticoterapia intratimpánica no es efectiva en el control de las crisis de vértigo, se recurre a otros tratamientos, como la gentamicina intratimpánica o la cirugía, que se exponen en los capítulos correspondientes.

La tabla 2 es un resumen de los fármacos usados con mayor frecuencia en el periodo de intercrisis del VM.

### Otros tratamientos en la fase intercrisis del vértigo de Ménière

#### Terapia con el dispositivo Meniett®

Densert et al.<sup>30</sup> demostraron que una hiperpresión aplicada sobre el oído medio de forma intermitente podía modificar los síntomas cocleovestibulares. Para ello, diseñó un aparato portátil capaz de generar pulsos de baja presión que denominó «Meniett®», obteniendo resultados favorables en el control de la enfermedad a corto y largo plazo<sup>31-33</sup>. El dispositivo se conecta a una sonda totalmente ajustada al conducto auditivo externo. A través de un drenaje transtimpánico, los pulsos de presión (rango de 0-20 cm H<sub>2</sub>O) alcanzan el oído medio y transmiten el impulso al oído interno a través de la membra-



Farmacología en la fase intercrisis del vértigo de Ménière			
Nombre	Dosis	Efectos secundarios	Contraindicaciones
Vasodilatadores			
Betahistina	24 a 48 mg/día	Gástricos	Feocromocitoma
Trimetazidina	60 mg/día	—	—
Diuréticos			
Tiazidas	50 mg/24-48 h	Hipotensión	Hipercalemia Nefropatía
Antagonistas del calcio			
Nimodipino	30 mg/día	Cefalea Hipotensión	Con antiepilépticos
Corticoterapia	Oral: - 1 mg/kg/día Metilprednisolona durante una semana y dosis decreciente. A veces, en patología bilateral se mantiene un mes Intratimpánica: - 0,5 ml de metilprednisolona a 40 mg/ml, 1/sem x 3 semanas	Molestias gastrointestinales, hiperglucemia, avance de osteoporosis, hipertensión arterial, cataratas  Perforación tímpano	Úlcus gástrico/duodenal, neoplasias, tuberculosis, osteoporosis avanzada, diabetes o hipertensión arterial descompensada

na de la ventana redonda. De esta forma, se produce un incremento del fluido de la endolinfa y una presión sobre los puntos de reabsorción a nivel del saco y ducto endolinfático. Cada tratamiento consiste en tres ciclos de 5 minutos cada uno, con pulsos de 1 minuto seguidos de pausas de 40 segundos. El paciente realiza tres sesiones de tres ciclos cada una al día.

Los resultados son diferentes según las series. La variabilidad en los periodos de tratamiento considerados y los parámetros de respuesta dificultan la comparación entre los estudios. La mayoría de autores indican el Meniett® en pacientes pendientes de un procedimiento ablativo del sistema vestibular (laberintectomía química o quirúrgica, neurectomía). Por lo general, se acepta una respuesta positiva en 2/3 de estos pacientes, que evitan así procedimientos más agresivos. Uno de los primeros estudios publicados es el descrito por Bousewyns<sup>33</sup>. Diez pacientes candidatos a gentamicina intratimpánica recibieron tratamiento con Meniett® durante dos meses, en lugar del tratamiento ablativo. Se produjo una reducción en las crisis de vértigo, pero no hubo cambios en el nivel auditivo y en los cuestionarios de incapacidad. Después de un seguimiento de más de un año, ocho de estos pacientes terminaron tratándose mediante gentamicina. Thomsen et al., en un ensayo clínico aleatorizado con grupo placebo, comprobaron que tras dos meses de uso los

pacientes mejoraban los aspectos funcionales alterados por su inestabilidad y la escala visual analógica, pero no el número de crisis respecto a placebo<sup>34</sup>. En la publicación de Rajan et al., 5 de los 18 pacientes incluidos mejoraron también el nivel auditivo después de 18 meses de control<sup>35</sup>.

La investigación de mayor casuística corresponde a Gates en 2006<sup>32</sup>. Se trata de un trabajo multicéntrico con 61 pacientes a 24 meses. Los resultados muestran un control del vértigo (categoría A y B de la Asociación Americana de ORL) en el 67% de los pacientes. El 24% recurrió a la cirugía. La aportación de Barbara et al.<sup>36</sup> muestra respuestas similares: el 69% estaba satisfecho con el tratamiento y rechazaba cirugía. El análisis por un periodo más prolongado ha sido publicado por Mattox y Reichert<sup>37</sup>, en 23 pacientes candidatos a cirugía. En el seguimiento a los 36 meses, el 52% continuaba utilizando el aparato y un 19% de ellos se encontraban asintomáticos al año, por lo que suspendieron el tratamiento. En el 29% del total no se produjo control del vértigo con el Meniett® y se propuso cirugía.

No han sido descritos efectos adversos con esta técnica, salvo infecciones locales secundarias al drenaje transtimpánico. La tabla 3 recoge la mayoría de series publicadas con este tratamiento.

Resultados en el tratamiento de la enfermedad de Ménière con el dispositivo Meniett®

Autor, año	n	Indicación	Periodo	Resultados
Bousewyns et al. 2005 <sup>33</sup>	10	Pacientes con indicación de gentamicina IT	2 meses y largo plazo (>1 año)	Reducción NCV. No cambios en audición y cuestionarios de calidad de vida. A largo plazo sólo dos utilizan Meniett®; el resto, cirugía ablativa
Thomsen et al. 2005 <sup>34</sup>	40	Ensayo clínico aleatorizado con grupo placebo	2 meses	Mejoría en nivel funcional y EVA de vértigo, pero no en NCV respecto a placebo
Rajan et al. 2005 <sup>35</sup>	18	Descriptivo	18 meses	12 mejoraron nivel funcional y en EVA, y 5 mejoraron audición
Gates et al. 2006 <sup>32</sup>	61	Multicéntrico, descriptivo	24 meses	67% control eficaz de vértigo A y B. 24% recurrieron a cirugía
Barbara et al. 2007 <sup>36</sup>	36	Retrospectivo. Pacientes seleccionados para cirugía	24 meses	69% estaba satisfecho con el tratamiento y no precisó cirugía
Mattox et al. 2008 <sup>37</sup>	23	Retrospectivo, alternativa a cirugía	36 meses	52% continúa usando el aparato con buen control. 19% asintomático al año y deja aparato. 29% mal control

NCV: número de crisis de vértigo; EVA: escala visual analógica.

En el año 2005, un grupo alemán ofreció una alternativa más económica al Meniett® a través de un aparato operado manualmente, el P-100 (Entes, Hannover, Alemania). Las indicaciones serían las mismas, pero todavía no se han publicado resultados respecto a su eficacia<sup>38</sup>.

### Agua

Recientes publicaciones avalan el papel de la vasopresina (VP) en el desarrollo del HE. La posibilidad de reducir los niveles de VP plasmático incrementando la ingesta de agua podría mejorar el tratamiento de la EM.

Basándose en este mecanismo, se diseñó un ensayo comparativo entre un grupo de pacientes que durante dos años ingirieron un aporte de agua de 35 ml/kg por día, además de dieta convencional y diurético, frente al grupo control que siguió el mismo tratamiento farmacológico pero no el aporte extra de agua. Los resultados mostraron una mejoría significativa en el grupo con mayor ingesta de agua con relación al control del vértigo y a los valores audiométricos<sup>39</sup>.

### Dieta

La restricción en la ingesta de sal, el control de las sustancias excitantes (como la cafeína) o los hábitos tóxicos, el tabaco y el alcohol son una parte importante en el manejo de la EM y se

lleva recomendando desde hace años. La dieta de Furstenberg, descrita en la década de 1930<sup>40</sup>, si bien excesivamente restrictiva, ha supuesto el punto de partida de algunas recomendaciones a los pacientes (tabla 4). El aporte de complejos vitamínicos B y de antioxidantes puede tener un efecto neuroprotector sobre la enfermedad. La incorporación de diuréticos naturales (comprimidos, infusiones) puede ejercer una acción diurética en la fase intercrisis, con menores efectos secundarios.

### Tratamiento del vértigo de Ménière secundario a otras etiologías

Siguiendo la clasificación de Linthicum<sup>5</sup>, el HE idiopático corresponde a la EM. Sin embargo, se han descrito diferentes patologías con sintomatología característica de SM e HE demostrado histológicamente cuyas etiologías son conocidas. Por el contrario, existen pacientes con síntomas típicos de EM que, al realizarles la necropsia, no manifiestan un HE, así como casos constatados de hidrops en los huesos temporales que no presentaban la tríada que define el SM. Los hallazgos previos han sido motivo de discusión por los resultados controvertidos entre las manifestaciones clínicas y los estudios anatomopatológicos de los pacientes.

Es probable que la EM tenga una etiología multifactorial. Presentamos a continuación los agentes causales más relevantes de esta enfermedad y su tratamiento.

## Dieta de Furstenberg

Tabla 4

- Tomar como máximo un litro de líquidos durante el día, contabilizando agua, leche, sopas, etc.
- Todos los alimentos deben estar elaborados y servidos con poca o sin sal
- Se podrá tomar a diario los siguientes alimentos:
  - Huevos, carne, pescado, aves
  - Pan a voluntad
  - Cereales: maicena, copos de avena, arroz, arroz o trigo hinchado
  - Cualquier fruta o verdura no incluida en lista a continuación
  - Leche
  - Mantequilla, nata líquida, miel, confituras y dulces (menos chocolate)
- No se debe tomar nunca:
  - Carnes y pescados salados, mariscos cocidos o con sal
  - Pan, galletas, mantequilla elaboradas con sal
  - Zanahorias, espinacas, endivias, garbanzos, almejas ostras, quesos, leche condensada, aceitunas, pasas, caviar
- No se deben tomar más de dos veces por semana las siguientes comidas:
  - Alcachofas, acelga o apocada
  - Calabaza, berros, remolacha, coliflor. Nabo, rábanos, apio, fresas, melocotón, higos, dátiles, melón, grosellas secas, coco seco, suero de manteca, cacahuets, mostaza, rábano picante
- Disminuir toda clase de alimentos líquidos: sopas, frutas jugosas, etc.
- Suprimir té, café y alcohol

## Infecciones del oído medio e interno

Las observaciones clínicas de pacientes con hipoacusia neurosensorial fluctuante, acúfenos y vértigo después de una otitis media crónica condujeron a la hipótesis de que la hidropesía podría ser la consecuencia de la otitis<sup>41</sup>. Además, observaron hidropesía en humanos asociada a laberintitis bacteriana.

El tratamiento de elección son los antibióticos, antiinflamatorios incluyendo los corticoides. Los fármacos sedantes vestibulares también se prescriben durante la fase aguda del vértigo. Otros pacientes requieren cirugía, rehabilitación vestibular o ambas.

## Sífilis

El cuadro vertiginoso es similar al que padecen los pacientes con EM tanto en la sífilis congénita como en la adquirida. En la actualidad, con el aumento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), ha habido una mayor incidencia de alteraciones cocleares y vestibulares en estos pacientes, como podemos observar en las consultas de otología. El tratamiento de la fase aguda del vértigo es el descrito en el apartado correspondiente. La instauración de penicilina y antivirales específicos, como en el caso de aquellos pacientes con sida, es un requisito para paliar los síntomas vestibulares. Durante los periodos de intercrisis, no descartamos prescribir betahistina o trimetazidina, siempre bajo el control del médico internista.

## Trauma acústico

Se ha demostrado que el trauma acústico es capaz de provocar un HE. Se postula la posibilidad de una sobreestimulación de los receptores de la mácula del sáculo en sujetos expuestos a trauma sonoro, pudiendo explicar la lesión en el laberinto posterior por el ruido<sup>42</sup>.

En el trauma acústico agudo, tras el impacto sonoro, además de la hipoacusia, en un 50% de los casos aparecen vértigos, desequilibrio al caminar y oscilopsia<sup>43</sup>. El trauma acústico crónico se considera una enfermedad profesional para aquellos trabajadores expuestos a intensidades de más de 80 dB de forma continuada.

Respecto a la terapia, debe dirigirse a la prevención con las medidas profilácticas adecuadas, como pueden ser campañas de educación a la población y proporcionar por parte de las empresas dispositivos de protección óptica para los trabajadores expuestos al trauma sonoro. En los pacientes que presenten vértigo, los fármacos sedantes vestibulares se consideran la terapia de elección. Posteriormente, superada la fase aguda, se prescribe cualquiera de los medicamentos para la intercrisis, con las pautas recomendadas en el apartado correspondiente de este capítulo. Algunos autores sugieren el uso de antioxidantes, ácido ascórbico y adenosina trifosfato (ATP)<sup>42</sup>, pero no existen evidencias

clínicas que soporten su eficacia. Además de los tratamientos farmacológicos para el vértigo-desequilibrio, se recomienda una terapia de rehabilitación vestibular. Si el trauma sonoro ha provocado una fistula laberíntica, el tratamiento debe ser quirúrgico.

### Enfermedad autoinmune del oído interno

Esta patología fue descrita por McCabe en 1979<sup>44</sup>, caracterizándose por una pérdida auditiva generalmente bilateral y rápidamente progresiva, sin causa conocida en muchos casos, donde aproximadamente un 50% de estos pacientes desarrollan vértigos o sensación de inestabilidad. La enfermedad autoinmune del oído interno puede contribuir al desarrollo de un HE, con síntomas cocleares y vestibulares<sup>45</sup>. No existe una prueba específica diagnóstica, aunque un cuadro clínico con estas características y la respuesta positiva al tratamiento con corticoides nos hacen sospechar el diagnóstico de esta entidad clínica. Dentro de estas patologías autoinmunes están las formas sistémicas, como el síndrome de Cogan o la enfermedad de Behcet, que se asocian a un cuadro clínico de hidropesía endolinfática de origen autoinmune, con ataxia y arreflexia vestibular en las pruebas calóricas y rotatorias. La escasa respuesta a tratamiento con fármacos vasodilatadores es característica en estos pacientes. Por el contrario, el uso de esteroides permite prevenir el empeoramiento de la sintomatología vestibular.

Otras enfermedades sistémicas, como la poliarteritis nudosa, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, también presentan síntomas vestibulares. El tratamiento con fármacos esteroides es eficaz en un porcentaje de los casos, tanto a nivel coclear como vestibular. Al inicio del tratamiento se recomienda 1 mg/kg/día de prednisona durante siete días, y a partir de esa fecha reducir progresivamente esta pauta. Si no existe mejoría, se puede optar por un tratamiento con ciclofosfamida, siempre advirtiendo al paciente de los efectos secundarios de este fármaco, como la mielotoxicidad. Respecto al metotrexate, se ha descrito una mejoría cocleovestibular en un 70% de los 53 pacientes tratados<sup>46</sup>. En el apartado *Corticoterapia* de este capítulo se exponen más detalladamente las pautas recomendadas.

### Alergias

Aunque la primera referencia con relación a las alergias como desencadenantes de la EM corresponde a Duke<sup>47</sup>, fueron los trabajos de Derebery y Valenzuela<sup>48</sup> los que han logrado relevancia al asociar el factor alérgico como diana de la EM. Estos autores exploraron a 93 pacientes con EM y episodios de alergias que, al tratarlas, mejoraron posteriormente respecto al vértigo y al desequilibrio. Los principales desencadenantes del VM fueron los cambios estacionales y climáticos, la ingesta de ciertos alimentos, la congestión nasal, la poliposis, la rinitis y la sinusitis.

En el 40% de estos pacientes, la EM evolucionó a una bilateralidad. El 62% de los pacientes mejoraron respecto a la sintomatología vestibular al controlar el factor alérgico causal con el respectivo tratamiento. Entre los alimentos que presentan una mayor predisposición alérgica, destacan los siguientes: chocolate, maíz, leche, huevos y levadura<sup>48</sup>.

En nuestra consulta estudiamos 26 pacientes con historia de alergias nasales durante la niñez que en la edad adulta han desarrollado infecciones sinusales frecuentes, además de un SM. El tratamiento con antibióticos, corticoides y antihistamínicos o cirugía nasosinusal resultaron en una mejoría significativa con relación al vértigo y a los acúfenos en el 84% de estos casos, aunque los resultados no fueron satisfactorios con relación a la mejoría auditiva en el 69%. Todos los pacientes controlaron sus síntomas alérgicos nasales y sinusales por un periodo prolongado de tiempo. La figura 2 muestra la tomografía de senos paranasales de un paciente con sinusitis en el seno maxilar izquierdo y poliposis, VM con hipoacusia y acúfeno izquierdo, y sensación de taponamiento en ese oído. Posteriormente al tratamiento para la sinusitis y la poliposis, el paciente manifestó ausencia de vértigo y desequilibrio, así como mejoría auditiva y disminución del acúfeno

### Migraña

Según la Clasificación Internacional de Cefaleas<sup>49</sup>, el vértigo, la hipoacusia y los acúfenos pueden considerarse una sintomatología dentro del aura migrañosa. En 1992, Curter y Balow<sup>50</sup> proponen una teoría para explicar la relación



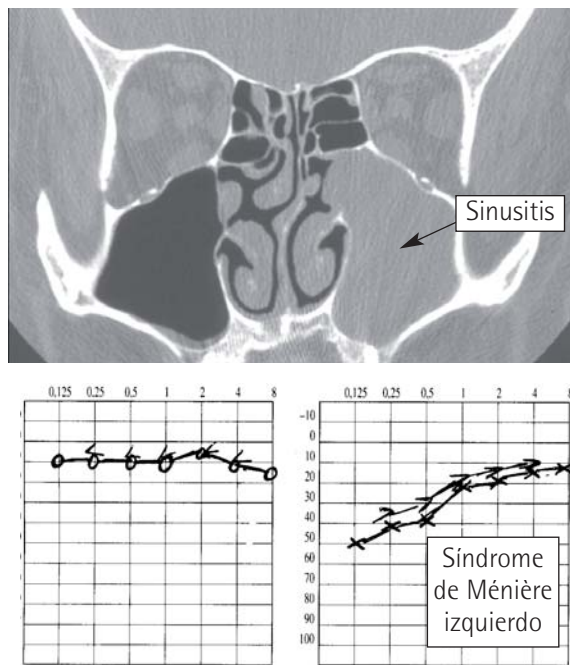


Imagen de tomografía de senos paranasales y estudio audiométrico de un paciente con síndrome de Ménière en oído izquierdo. Los síntomas auditivos y vestibulares eran coincidentes con el agravamiento de su patología sinusal maxilar izquierda. La resolución quirúrgica de su sinusitis crónica supuso la mejoría de su sintomatología otoneurológica.

Figura 2

vértigo-migraña al destacar que los episodios vertiginosos inferiores a 60 minutos serían consecuencia de un vasoespasmo propio de cualquier aura migrañosa. Por el contrario, si los episodios vestibulares fuesen de una duración superior a los 60 minutos, se asociaría con una liberación de neuropéptidos similares a los detectados en las migrañas (serotonina o dopamina entre otros), teniendo esas sustancias un efecto excitatorio a nivel de las sinapsis del oído interno y en los núcleos vestibulares. También se resalta que la agresión continuada por el vasoespasmo debido a una migraña puede provocar un daño vascular en el oído interno, generándose un HE que conlleva posteriormente una EM<sup>51</sup>.

Del estudio llevado a cabo por Pérez López et al.<sup>52</sup> en 65 pacientes con EM, destaca la presencia de crisis de migraña en el 35,4% de ellos. Los hallazgos previos<sup>50-52</sup> sugieren una relación en el origen común de estas dos entidades clínicas. En este sentido, se plantea un tratamiento específico para

estos pacientes que no han presentado signos de mejoría con la terapia convencional para el VM. Los preparados con ergotamina suelen paliar las crisis; los antagonistas del calcio, como el nimodipino o la flunarizina, también son tratamientos eficaces para evitar el vértigo y la migraña.

### Otosclerosis

Desde Siebenmann<sup>53</sup>, se ha constatado una relación entre la otosclerosis y los síntomas de una EM. La difusión del foco otosclerótico desde la ventana oval hacia la cápsula ótica provocó un hidrops en algunos casos. Otras aportaciones posteriores han mostrado histológicamente un foco de otosclerosis sobre la ventana oval de un paciente con clínica de vértigo recurrente, hipoacusia fluctuante y acúfenos en el oído afectado<sup>5</sup>. En general, el tratamiento de elección es la estapedectomía, y si el paciente rechaza este tratamiento, optamos por la terapia convencional expuesta en las tablas 1 y 2, según se encuentre en una fase aguda del vértigo o en un periodo de intercrisis.

Otras causas de tipo metabólico<sup>54</sup>, de tipo genético<sup>55</sup>, leucemia<sup>41</sup> y enfermedad de Paget<sup>5</sup> están descritas como factor causal de la hidropesía endolinfática con un enfoque terapéutico específico, aunque todavía complejo respecto a la positividad de los resultados.

### Terapia de tipo psicósomática en pacientes con vértigo de Ménière

En las últimas décadas se han publicado estudios sobre la alta incidencia de los trastornos de ansiedad, depresión y neurosis en los pacientes con alteraciones del equilibrio. Dentro de éstos, se estima que un 32% de los pacientes con EM presentan alguna de estas manifestaciones psicósomáticas<sup>56,57</sup>. En este sentido, la aportación de Yardley<sup>58</sup> refleja que en un 60% de los pacientes el comienzo del vértigo ha coincidido con algún conflicto emocional. Por consiguiente, ante un agravante de tipo psicológico o psiquiátrico de la sintomatología respecto a la EM, es recomendable derivar al paciente a un especialista en Medicina psicósomática.

Los tratamientos más utilizados son farmacológicos y terapias de tipo conductual. Entre los primeros destacan los antidepre-

sivos tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepressivos inhibidores de la recaptación de serotonina. Algunos pacientes son tratados por psicólogos con terapias cognitivas conductuales, técnicas de relajación para disminuir la ansiedad y el miedo provocado por las crisis de vértigo.

### Factores que pueden interferir en la mejoría del paciente

Aunque el paciente sea tratado con los fármacos detallados anteriormente (tablas 1 y 2), otras causas pueden incidir negativamente en la mejoría de los síntomas de la EM, sobre todo respecto a los trastornos vestibulares. Entre ellos destacamos: pacientes de edad avanzada, lesiones en el sistema nervioso central, alteraciones visuales y del sistema propioceptivo, trastornos musculares y degenerativos en la columna vertebral, trastornos ortopédicos, permanencia en cama por periodos prolongados, debilidad general del organismo, enfermedades de tipo psicossomático e insomnio crónico<sup>59</sup>.

### Valoración del tratamiento para el vértigo de Ménière

Resulta complejo establecer cuándo es eficaz un tratamiento, puesto que el nivel de satisfacción de los pacientes es diferente en cada caso, a pesar de haberles aplicado la misma terapia, como ocurre en muchos de ellos. Por este motivo, la Academia Americana de Otorrinolaringología<sup>1</sup> elaboró una escala para comprobar qué grado de satisfacción manifiesta el paciente respecto al tratamiento para su VM (tabla 5). La AAO-HNS<sup>1</sup> propone comparar la frecuencia de los vértigos y la afectación funcional del paciente en los 6 meses antes de instaurar el tratamiento con los 6 meses del intervalo entre los 18 a los 24 meses después del tratamiento. La frecuencia se expresa por mes al dividir el número de crisis en los 6 meses por 6. La AAO-HNS define seis posibilidades para comprobar la eficacia del tratamiento del vértigo, clasificándolas desde A (control absoluto del vértigo) hasta F (ningún control del vértigo, siendo necesario iniciar otro tratamiento). El valor numérico se obtiene del cociente entre el promedio de las crisis mensuales entre los meses 18 a 24 después del tratamiento y el promedio de crisis mensual en los 6 meses antes del tratamiento. El resultado se multiplica por 100.

Valoración de la eficacia del tratamiento para las crisis de vértigo según AAO-HNS. El valor numérico se calcula  $X/Y \times 100$ , donde X es el valor medio de crisis por mes entre los 6 meses desde los 18 a 24 meses tras terapia. Y es el valor medio de crisis por mes durante los 6 meses previos a la terapia

Tabla 5

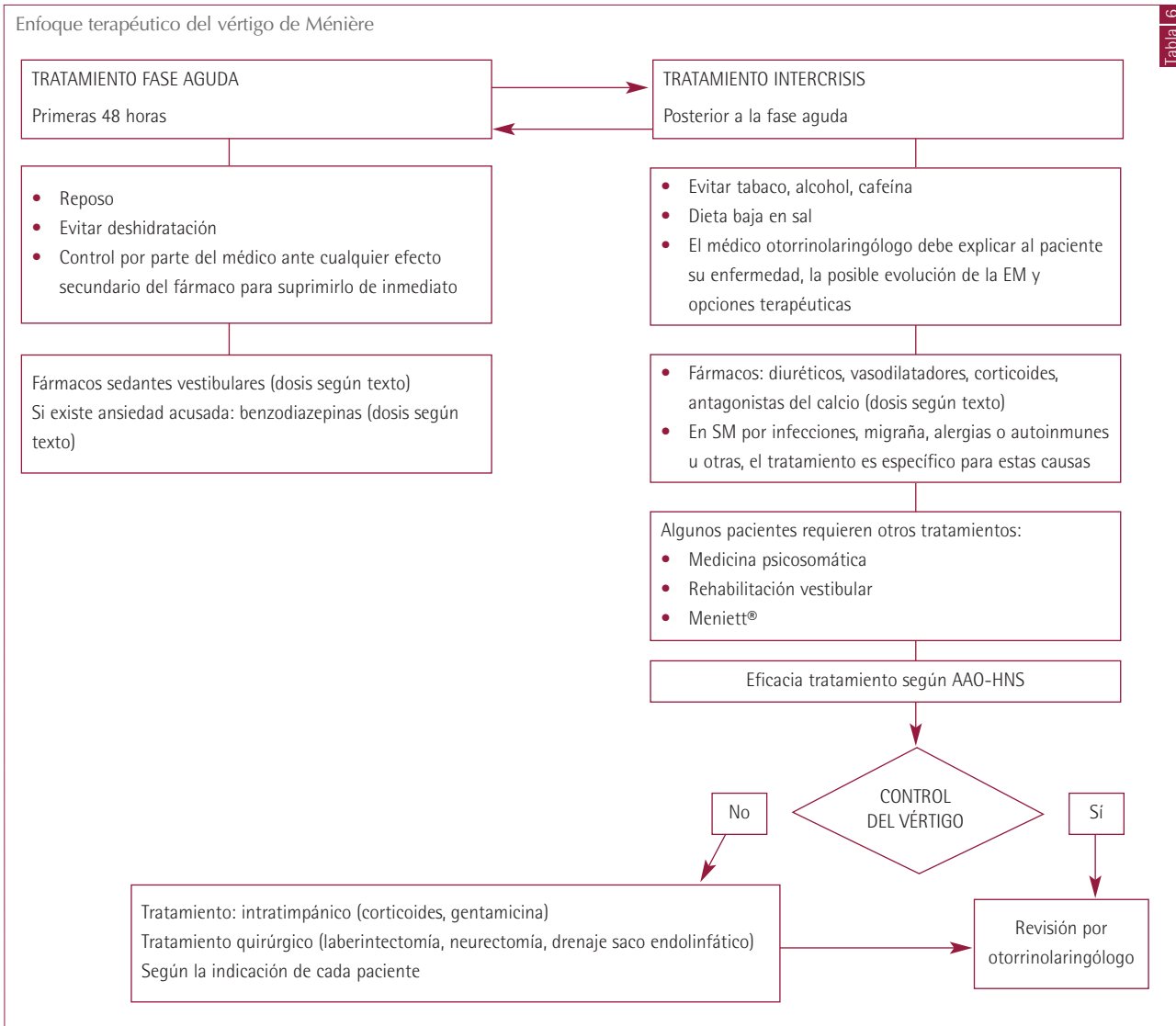
Valor numérico	Tipo
0	A (ausencia de crisis)
1-40	B
41-80	C
81-120	D
>120	E
Inicio de segundo tratamiento para el vértigo por mal control	F

En la tabla 6 proponemos como resumen de este capítulo la actitud terapéutica recomendada ante un paciente con VM.

### CONCLUSIÓN

El tratamiento farmacológico para el VM incluye la prescripción de sedantes vestibulares en la fase aguda para suprimir el vértigo incapacitante y el cortejo neurovegetativo durante las primeras 48 horas. Entre estos medicamentos se incluyen los antihistamínicos anti-H1 y los antidopaminérgicos, reservando la benzodiazepinas para los pacientes que padezcan un cuadro de ansiedad acusada asociada al vértigo.

Inmediatamente después del episodio agudo, debe iniciarse un tratamiento diurético con la finalidad de actuar sobre la hidropesía endolinfática que provoca los síntomas de la EM, asociándose vasodilatadores durante los dos meses siguientes. Si se conoce el proceso fisiopatológico que desencadena el SM, como migrañas, infecciones o enfermedades autoinmunes, se prescriben fármacos específicos para estas enfermedades, tipo antagonistas del calcio, antibióticos o corticoides. El consejo médico al paciente respecto a su enfermedad es de especial relevancia de cara al enfoque terapéutico. La eficacia del tratamiento debe evaluarse por parte del médico otorrinolaringólogo cada 3-6 meses. En determinados pacientes, controlar la alimentación o su alergia ha sido suficiente para paliar los síntomas de la EM.



En general, la utilización de terapias conductuales, técnicas de relajación o control del estrés manifiesta un alivio en la sintomatología que provoca esta enfermedad. Aproximadamente un 12% de los pacientes, después de haber instaurado la medicación por un periodo de seis meses, no detectan ninguna mejoría respecto al vértigo, y es cuando está indicada la prescripción de fármacos intratimpánicos como los corticoides o la gentamicina. En otros casos, el tratamiento de elección es la cirugía: laberintectomía, neurectomía o drenaje del saco endolinfático. La elección de la técnica quirúrgica dependerá del grado de hipoacusia del oído a tratar, de la audición en

el oído contralateral, de la edad del paciente y de su estado general.

Los dispositivos de hiperpresión controlada en el oído medio pueden ejercer un efecto positivo sobre la sintomatología vestibular, aunque los resultados según la bibliografía son variables.

En la actualidad seguimos usando terapias para la EM de manera empírica, ante el desconocimiento del factor causal de la hidropesía endolinfática. A pesar de ello, el control de los síntomas vertiginosos se resuelve satisfactoriamente en un porcentaje considerable de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
2. Honrubia V. Fisiopatología del oído interno: Enfermedad de Ménière. En: *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Proyectos Médicos*; 1999. p. 834-57.
3. Andersson G, Hagnebo C, Yardley L. Stress and symptoms of Ménière's disease. A time series analysis. *J Psychosom Res* 1997;43:595-603.
4. Densert B, Sass K. Control of symptoms in patients with Ménière's disease using middle ear pressure applications: two years follow up. *Acta Otolaryngol* 2001;121:616-21.
5. Linthicum F. Histopathology of Ménière's like conditions. En: Harris J (ed.). *Ménière's disease. The Hugue: Kugle Publications*; 1999. p. 53-6.
6. Thai Van H, Bounaix MJ, Fraysse B. Enfermedad de Ménière. Fisiopatología y Tratamiento. *Drugs* 2001;61(8):1089-103.
7. Haefely W. The GABA<sub>A</sub> benzodiazepine receptor: biology and pharmacology. En: Burrows G, Roht M, Noyes R (eds.). *The neurobiology of anxiety. Handbook of anxiety. Amsterdam: Elsevier*; 1990. p. 165-88.
8. Shinkawa H, Kimura RS. Effect of diuretics on endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol* 1986;101(1-2):43-52.
9. Ruckenstein MJ, Rutka JA, Hawke M. The treatment of Ménière's disease: Torok revisited. *Laryngoscope* 1991;101(2):211-8.
10. Santos PM, Hall RA, Snyder JM, et al. Diuretic and diet effect on Ménière's disease evaluated by the 1985 Committee on Hearing and Equilibrium guidelines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;109(4):680-9.
11. Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or síndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD003599. DOI: 10.1002/14651858.CD003599.pub2.
12. Tighilet B, Leonard J, Lacourt M. Betahistine hydrochloride treatment facilitates vestibular compensation in the rat. *J Ves Res* 1995;5:53-66.
13. Laurikainen EA, Miller JM, Quirk WS. Betahistine induces vascular effects in the rat cochlea. *Am J Otol* 1993;14:24-30.
14. James AL, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001873.
15. Labrid C. Cellular disorders induced by ischaemia: the action of trimetazidine. *Presse Med* 1986;15:1754-7.
16. Martín A, De Domenico F. Trimetazidine versus betahistine in Ménière's disease. A double blind method. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107(1):20-7.
17. Haid T. Evaluation of flunarizine in patients with Ménière's disease. Subjective and vestibular findings. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988;460:149-53.
18. Fraysse B, Bebear JP, Dubreuil C, et al. Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. A double-blind study on recurrent vertigo with or without cochlear syndrome typical of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991;490:1-10.
19. Albera R, Ciuffolotti R, De Benedittis G, et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol* 2003;123:588-93.
20. Lassen LF, Hirsch BE, Kamerer DB. Use of nimodipine in the medical treatment of Ménière's disease: clinical experience. *Am J Otol* 1996;17:577-80.
21. Yoo TJ, Shea J, Ge X, et al. Presence of autoantibodies in the sera of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:425-9.
22. García-Berrocal JR. Glucocorticoides: el mejor tratamiento para la enfermedad inmunomediada del oído interno. En: García-Berrocal JR (ed.). *Enfermedad inmunomediada de oído interno. Barcelona: Ars Médica*; 2004. p. 143-50.
23. Yamanaka T, Amano T, Sasa M, et al. Prednisolone excitation of medial vestibular nucleus neurons in cats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:112-8.
24. Morales-Luckie E, Cornejo-Suárez A, Zaragoza-Contreras A, et al. Oral Administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: a pilot study. *Otol Neurotol* 2005;26:1022-6.
25. Fuse T, Aoyagi M, Funakubo T, et al. Short-term outcome and prognosis of acute low-tone sensorineural hearing loss by administration of steroid. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2002;64:6-10.
26. Kilpatrick JK, Sismanis A, Spencer RF, et al. Low-dose oral methotrexate management of patients with bilateral Ménière's disease. *Ear Nose Throat J* 2000;79(2):82-3, 86-8, 91-2.
27. Herraiz C, Hernández FJ, Toledano A. Corticoid therapy for tinnitus patients. *Proceedings of the VII International Tinnitus Seminar. Perth Australia* 2003.
28. Garduño-Anaya MA, Couthino de Toledo H, Hinojosa-González R. Dexametasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: A two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285-94.
29. Herraiz C, Plaza G, Toledano A. Corticoterapia intratimpánica en la enfermedad de Ménière. Abstract. 57 Congreso Nacional de la SEORL. Granada 2006.
30. Densert B, Arlinger S, Odkvist LM. New technology to control symptoms in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2000; 120(5):672-4.
31. Odkvist LM, Arlinger S, Billermark E, et al. Effects of middle ear pressure changes on clinical symptoms in patients with Ménière's disease -a clinical multicentre placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:99-101.

32. Gates GA, Verrall A, Green JD, et al. Meniett® clinical trial: long-term follow-up. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(12):1311-6.
33. Bousewys AN, Wuyts FL, Hoppenbrouwers M, et al. Meniett® therapy: rescue treatment in severe drug-resistant Ménière's disease? *Acta Otolaryngol* 2005;125(12):1283-9.
34. Thomsen J, Sass K, Ödkvist L, et al. Local overpressure treatment reduces vestibular symptoms in patients with Ménière's disease: A clinical, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2005;26:68-73.
35. Rajan GP, Din S, Atlas MD. Long-term effects of the Meniett® device in Ménière's disease: the Western Australian experience. *J Laryngol Otol* 2005;119:391-5.
36. Barbara M, Monini S, Chiappini I, et al. Meniett® therapy may avoid vestibular neurectomy in disabling Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1136-41.
37. Mattox DE, Reichert M. Meniett® device for Ménière's disease: use and compliance at 3 to 5 years. *Otol Neurotol* 2008;29(1):29-32.
38. Franz B, van der Laan F. P-100 in the treatment of Ménière's disease: a clinical study. *Int Tinnitus J* 2005;11:146-9.
39. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, et al. Water may cure patients with Ménière's disease. *Laryngoscope* 2006;116(8):1455-60.
40. Furstenberg AC, Lashmet HT, Lathrop FD. Ménière's symptom complex: medical management. *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol* 1934;43:1035-47.
41. Paparella M, Da Costa S, Fox R, Yoon TH. Enfermedad de Ménière y otras Enfermedades Laberínticas. En: *Otorrinolaringología, Otología y Neurología*. Panamericana; 1994;II:1977-2007.
42. Gil Carcedo LM, Gil Carcedo E. Hipoacusia neurosensorial. En: Cobeta I (ed.). *Otorrinolaringología y Patología Cérvico-Facial*. Barcelona: Ars Medica; 2003. p. 115-32.
43. Gil Carcedo LM, Vallejo LA, Gil Carcedo E. Modelos experimentales en patología vestibular. En: Camacho RR (ed.). *Trastornos del Equilibrio*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 197-220.
44. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;85:585-9.
45. Ramírez Camacho R, García Berrocal JR. Laberintopatías de origen inmunológico. En: Camacho RR (ed.). *Trastornos del Equilibrio*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 295-306.
46. Salley LH, Grimm M, Sismanis A, Spencer RF, Wise CM. Methotrexate in the management of immune mediated cochleovestibular disorders: clinical experience with 53 patients. *J Rheumatol* 2001;28(5):1037-40.
47. Duke WW. Ménière's syndrome caused by allergy. *JAMA* 1923;81:2179-81.
48. Derebery MJ, Valenzuela S. Ménière syndrome and allergy. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1991;25(1):213-24.
49. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and Diagnostic Criteria for Headache Disorders, Cranial Neuralgias and Facial Pain. *Cephalgia* 1988;8(7):19-73.
50. Curter FM, Balow RW. Migraine associated dizziness. *Headache* 1992;32:300-4.
51. Lee H, López I, Ishiyama A, Balow RW. Can migraine damage the inner ear? *Arch Neurol* 2000;57:1631-4.
52. Pérez López L, Belinchón D, Bermel A, Pérez Garriges H, Morera Pérez C. Enfermedad de Ménière y Migraña. *Acta Otorrinolaringológica Esp* 2006;57:126-9.
53. Siebenmann F. Multiple spongioringer. Labyrinthkapsul als Sectionsbefund bei einem Fall von progressiver Schwerhörigkeit. *Ohrenheilkunde* 1899;34:356-74.
54. Kirtane MV, Medikeri SB, Rao P. Blood Levels of glucose and insulin en Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1984;406:42-5.
55. López-Escámez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos Pérez S, Pérez Garrigues H, Morera Pérez C. HLA-DRB1\*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol* 2007;28(7):89:1-5.
56. Skovronsky O, Bolelucky Z, Bastecky J. Anxiety and other neurotic symptoms in patients suffering from acoustic and vestibular disorders. *Agressologie* 1981;22C:25-6.
57. Berrios G, Ryley J, Garvey T, Moffat D. Psychiatric morbidity in subjects with inner ear disease. *Clin Otolaryngol* 1988;13:259-66.
58. Yardley L. Overview of psychologic effects of chronic dizziness and balance disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(3):603-16.
59. Tapia MC, Alonso A, Antolí Candela F. Tratamiento farmacológico y rehabilitador de patología vestibular. En: Tapia MC (ed.). *Otoneurología. Práctica en ORL*. Ars Medica; 2003;14:193-206.

## 2. TRATAMIENTO INTRATIMPÁNICO

Nicolás Pérez Fernández, Francisco García Purriños

### FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO INTRATIMPÁNICO

Antes de iniciar la parte de mayor interés práctico de este capítulo, se va a hacer una revisión somera de aquellos aspectos anatómicos y fisiológicos, así como de índole experimental, que sustentan esta modalidad terapéutica.

#### Vías de difusión

Cualquier sustancia en el oído medio puede llegar al oído interno a través de tres vías naturales: 1) membrana de la ventana redonda, 2) ligamento anular, y 3) vasos en el promontorio. La primera vía es la más importante y en ella vamos a centrar el estudio.

#### Anatomía de la ventana redonda

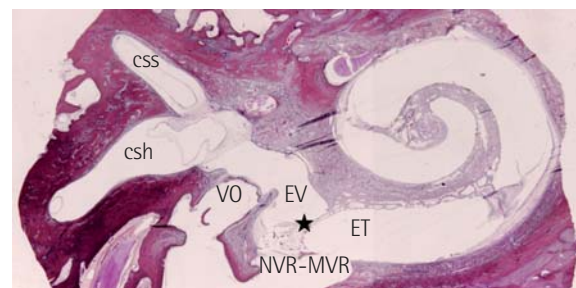
El nicho de la ventana redonda (figura 1) se localiza en posición postero-inferior respecto al promontorio, tiene forma triangular, apunta hacia fuera y puede estar recubierto por duplicaciones de la mucosa y eventualmente ocluido, como ocurre en el 1,5% de los casos<sup>1</sup>. La membrana separa el oído medio de la escala timpánica y es más gruesa en la periferia que en el centro.

Se distinguen tres capas:

- Epitelio externo que se continúa con el del promontorio, de una sola capa, formado por células cúbicas osmofílicas con abundantes mitocondrias y un retículo endoplásmico rugoso bien desarrollado y moderada cantidad de microvellosidades.

- Núcleo de tejido conectivo debajo del anterior y separado de él por una membrana basilar. Contiene fibroblastos, fibras elásticas y de colágeno, con una cierta periodicidad y estructura, y es atravesado por vasos y fibras nerviosas (sin terminaciones).
- Epitelio interno formado por células escamosas muy extensas lateralmente, superpuestas entre sí, que dan una imagen pseudoestratificada, pero no de manera completa, dejando espacios libres en los que la capa de tejido conectivo contacta con la perilinf<sup>2</sup>. La membrana cambia sus características con la edad, de tal manera que con los años el núcleo central se desorganiza y se hace más laxo y las capas epiteliales pierden grosor.

Desde el punto de vista funcional, se encarga de liberar la energía mecánica asociada a los cambios de presión intracoclear durante el proceso auditivo.



Corte histológico medio-lateral a través de la región de la ventana redonda. VO: ventana oval; NVR-MVR: nicho y membrana de la ventana redonda; ET: escala timpánica; EV: escala vestibular; css/h: conductos semicircular horizontal y superior. Con una estrella se señala la lámina espiral ósea que en la región del «gancho» separa la escala timpánica de la vestibular y, por tanto, la región de la ventana redonda del vestíbulo.

### Permeabilidad de la membrana de la ventana redonda

La membrana de la ventana redonda es permeable a ciertas sustancias. El grado de permeabilidad depende de numerosos factores que vamos a mencionar a continuación, advirtiendo que cada uno de ellos tiene un peso diferente y que explican la gran variabilidad que existe entre sujetos, entre especies y entre sustancias<sup>3</sup>. El **tiempo de contacto** entre la sustancia y la membrana es un factor de gran importancia, pues determina directamente la concentración en la perilinfa, de tal manera que en el caso de la metilprednisolona la concentración final puede multiplicarse por 10 cuando el periodo de tiempo se multiplica por 3 o 4. En el factor anterior influye directamente el **tiempo de aclaramiento** de la sustancia a través de la trompa de Eustaquio.

Las **condiciones estructurales de la propia membrana** son muy determinantes, y pueden existir anomalías como son (por orden de frecuencia) una obstrucción en el propio nicho, un tapón fibroso o un tapón mucoso, que impiden el paso de cualquier sustancia a la escala timpánica<sup>4</sup>. En un interesante experimento se encontró que, al remover la capa epitelial externa de la membrana, se disminuía significativamente el paso de sustancias a su través, sugiriendo la existencia de un transporte activo mediado por un receptor al que debe unirse la molécula en estudio<sup>2</sup>.

Como antes se ha visto, con la **edad**, ciertas características de la propia membrana pueden modificarse y facilitar el paso de sustancias a su través. Otros hechos poco conocidos no dejan de ser relevantes; así pues, en el animal de experimentación la permeabilidad aumenta significativamente si se permite una cierta **ventilación** de la propia membrana. Hay factores obvios que influyen de manera determinante y que dependen de la sustancia (tamaño, carga), de su concentración, así como de la osmolaridad de la mezcla<sup>5</sup>. Cuando se analizan moléculas neutras (manitol e inulina), la de menor peso molecular alcanza mayor concentración en la perilinfa. A mayor grosor de la membrana, mayor dificultad para el paso de sustancias catiónicas. Son agentes facilitadores para el paso de sustancias la histamina (de la dexametasona), ciertas endotoxinas, prostaglandinas y leucotrienos; y el ácido etacrínico se considera un potenciador de la gentamicina<sup>6</sup>.

### Limitaciones en los estudios de permeabilidad de la membrana de la ventana redonda

Lo dicho hasta ahora explica bien los elementos de variabilidad entre sujetos y entre sustancias. Ahora bien, es obligado reconocer la existencia de diferencias muy marcadas entre especies, lo que obliga a tener que matizar los hallazgos en el animal de experimentación, pues las condiciones no son equiparables a las del ser humano. A este respecto, es preciso mencionar un aspecto habitualmente ignorado en los trabajos experimentales, en los que a veces se lee cómo para el análisis de la concentración perilinfática se extraen muestras cuyo volumen es muy superior al que existe en el propio animal. Esto nos lleva a pensar que parte de esa muestra contiene líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que complica más el asunto, pues, por ejemplo, en la cobaya el acueducto coclear está permanente abierto y a su través fluye el LCR sin ningún problema. Por eso se debe conocer la cantidad de perilinfa que hay en condiciones normales en el animal en el que se prueba un determinado fármaco y a continuación valorar críticamente las extracciones que se hacen.

Hoy en día se puede decir que existen métodos de infusión y de análisis que no provocan cambios de volumen en la perilinfa; éstos aportarán probablemente datos nuevos y quizás diferentes a los que hasta ahora manejamos. Siguiendo un procedimiento de análisis adecuado utilizando modelos 3D, se ha demostrado cómo en la perilinfa de la escala timpánica existe un gradiente de base a ápex que muestra una gran variabilidad en los diferentes animales de experimentación y en cada uno de ellos<sup>7</sup>. Esto nos hace pensar que el método definitivo será el que permita infundir el fármaco o la molécula directamente en la perilinfa. La posibilidad de conservar el umbral tonal audiométrico existente antes de realizar una implantación coclear si se sigue un procedimiento quirúrgico cuidado abre una posibilidad hacia el desarrollo de métodos de infusión respetuosos con la funcionalidad coclear o vestibular<sup>8</sup>.

### Farmacocinética y farmacodinámica de los corticoides

Es necesario reconocer la existencia de una importante variabilidad en el perfil farmacocinético de cada uno de los

esteroides, aunque, en general, el pico de concentración en perilinfa se logra a la hora de su instilación en oído medio, la concentración en endolinfa supera la de perilinfa (lo cual exige un transporte activo hacia el espacio endolinfático) y parece que la metilprednisolona logra mayores niveles para igual potencia antiinflamatoria<sup>9,10</sup>.

Por medio de modelos informáticos, Plontke ha logrado determinar que la infusión continua logra la  $C_{max}$  mayor y que la aplicación única logra la menor, pero que pasadas unas horas la concentración y el gradiente intracoclear se igualan. No sólo se debe considerar el gradiente a lo largo de la escala, sino también entre escalas<sup>11</sup>, pues se puede decir que el fármaco no llega al vestíbulo a través del helicotrema, sino por comunicación local entre escala timpánica y vestibular; puede seguir varios caminos, de los que se considera como vía rápida si es a través de la pared lateral por la estría vascular, que en dicha zona tiene unas características anatómicas diferentes (figura 1).

Los glucocorticoides interactúan con un receptor intracelular específico de manera directa (sin segundo mensajero) y son capaces de alterar la síntesis proteica produciendo por este mecanismo su efecto antiinflamatorio y metabólico. Dichos receptores se distribuyen de manera desigual en el oído interno. La mayor concentración se detecta en la cóclea (por orden de mayor a menor en el ligamento espiral, órgano de Corti y estría vascular), y la menor en el vestíbulo (por orden de mayor a menor en cresta ampular, mácula del utrículo y mácula del sáculo); prácticamente no se detectan en células oscuras ni en la parte posterior de la mácula del utrículo<sup>12</sup>. La inyección intratimpánica de dexametasona produce un aumento significativo de la expresión de acuaporina-1, que facilita el intercambio de líquido a través de la capa epitelial<sup>13</sup>. Esto explica quizás su efecto en las formas más incipientes o iniciales de la enfermedad, como se ha visto a nivel experimental cuando al aplicar dexametasona se previene la formación de hidrops experimental y sus consecuencias funcionales en el potencial de acción y sumación<sup>14</sup>.

El agua es el componente predominante de todos los organismos vivos y por tal razón interviene en la regulación de

la mayor parte de los procesos biológicos. Es conocida la elevada permeabilidad al agua de la mayoría de las membranas biológicas, en respuesta a mínimas diferencias osmóticas, que permite que los compartimentos intra y extracelular mantengan su isotonicidad, necesaria para la homeostasis intracelular. El agua puede atravesar la membrana por difusión simple o a través de poros acuosos. A principios de la década de 1990 se informó del hallazgo en eritrocitos de una proteína de 28 kD, organizada en forma de tetrámeros, que fue llamada inicialmente CHIP 28 (*Channel-like Integral Protein of 28 KD*), permeable selectivamente a agua y que explicaba la elevada permeabilidad a ésta en las membranas en que estaba presente. Tras su clonaje y secuenciación, fue sugerido el nombre de acuaporina 1 (AQP 1) para esta proteína, que fue adoptado oficialmente por la Organización del Genoma Humano (*Human Genome Organization*) en 1997. Más tarde se describieron varias proteínas del mismo tipo, las cuales han recibido el mismo nombre, seguido de un número secuencial en relación con la cronología de su descubrimiento<sup>15</sup>. En el oído interno del hombre<sup>16</sup> se ha detectado AQP1 (en el ligamento espiral), AQP4 (en las células del surco externo, en las células de Hensen, en las células de Claudius y en la porción basal de las células de soporte de las máculas y crestas ampulares) y AQP6 (en la porción apical de las células de soporte).

### Farmacocinética y farmacodinámica de los aminoglucósidos

Podemos decir que, en general, hay una gran variabilidad en  $C_{max}$  tras una aplicación única sobre la membrana de la ventana redonda, pero que se consigue un nivel máximo en perilinfa a las 8-24 horas. Se produce un gradiente a lo largo de la escala timpánica, de tal forma que la concentración es 100 veces menor en el ápex que en la base. La aplicación continua consigue una  $C_{max}$  mayor que la aplicación única. La eliminación sigue un modelo de primer orden y consume energía.

El efecto tóxico de la gentamicina ocurre por medio de la destrucción de las células ciliadas, si bien los mecanismos bioquímicos y moleculares no son del todo conocidos (figura 2). La proporción de fármaco que entra en la célula



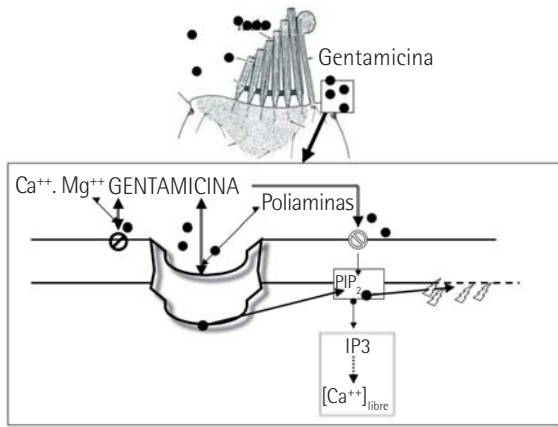


Figura 2

Bases moleculares de la toxicidad por aminoglucósidos. 1) mecanismo calcioantagonista; 2) entrada en la célula que compete con el transporte de poliaminas; 3) unión e inhibición del  $PIP_2$  (fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato) en el lado citoplasmático de la membrana, lo cual provoca una desorganización de la propia membrana y la inactivación del mismo como segundo mensajero.

es variable según el mecanismo utilizado, que es de intercambio (60%) y activo (40%). Del primero depende el fenómeno de toxicidad aguda, que es reversible y depende de la acción calcioantagonista del fármaco, que es capaz de bloquear canales iónicos como ocurre a nivel presináptico en la unión neuromuscular<sup>17</sup> y probablemente en las células eferentes del sistema vestibular. Su acción ocurre en determinados canales dependientes del voltaje, que se abren para dejar pasar  $Ca^{2+}$  al interior de la célula cuando se produce la despolarización celular (potasio-dependiente); de su entrada depende en gran parte la activación de canales de potasio calcio-dependientes y la liberación de neurotransmisores<sup>18</sup>.

El segundo mecanismo o activo es dependiente de cierto aporte energético, sigue dos posibles vías e implica la interacción del fármaco con las cargas negativas de la pared celular; por un lado, compete con el mecanismo de transporte de las poliaminas y, por otro, puede entrar por pinocitosis, formándose vesículas que luego coalescen con lisosomas cuyo interior está cargado negativamente y que atrapan avidamente al aminoglucósido<sup>19</sup>. Al unirse a  $PIP_2$  (sea cuál sea el mecanismo de entrada) provoca una alteración en la in-

tegridad de la membrana plasmática e impide la formación de inositol trifosfato ( $IP_3$ ), que actúa como segundo mensajero. Posiblemente, este es el mecanismo de entrada en la toxicidad crónica, que depende además de la propia acción de la gentamicina a nivel intracelular (figura 3), donde forma un complejo con el hierro capaz de generar radicales libres, pues induce la peroxidación lipídica<sup>20,21</sup>.

Los radicales libres son moléculas inestables y muy reactivas (pues en su estructura atómica tienen un electrón impar en la órbita externa y una configuración especial), capaces de atacar a los lípidos y las proteínas de la membrana celular, por lo que la célula deja de ejercer sus funciones propias<sup>22</sup>. Al mezclarse con elementos necesarios para la producción de energía, obligan a las mitocondrias a redundar su trabajo para obtener un aporte energético calculado para un trabajo mucho menor; así, al dilatarse los ciclos metabólicos, el proceso energético se hace menos veloz y el consumo de energía aumenta hasta unos límites de tolerancia, pasados los cuales la célula fracasa y entra en un proceso de senescencia. Dichas células inician un proceso de apoptosis mediado por células T, lo que parece difícil en el oído interno; quizás es esta vía intrínseca de la apoptosis (figura 4), donde la mitocondria desempeña un papel primordial, la que sigue la gentamicina para producir el daño permanente celular<sup>23,24</sup>. La acción destructiva del aminoglucósido evidentemente aumenta con la exposición a más dosis o mayor concentración, pero también se ha de-

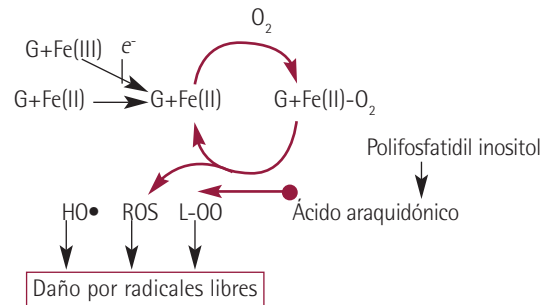


Figura 3

Reacción propuesta. El ácido araquidónico actúa como donante de electrones de tal manera que se forman peróxidos lipídicos (L-OO) y especies reactivas del oxígeno (ROS) como el anión superóxido ( $O_2\bullet$ ).

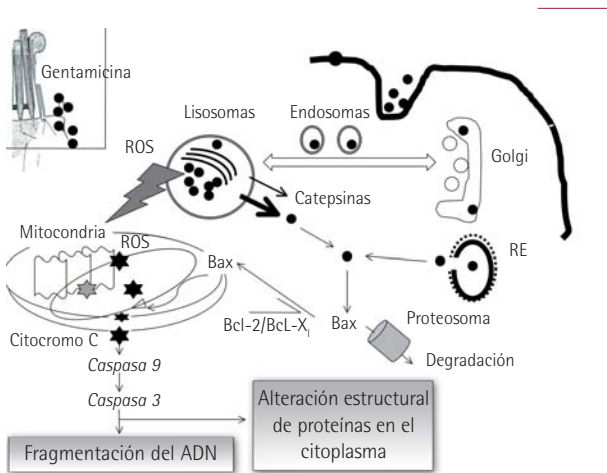


Figura 4

Mecanismos posibles de apoptosis. La gentamicina entra en la célula por endocitosis. La señal apoptótica provoca una reorganización estructural en las proteínas *Bax* y *Bak* que altera la integridad de la membrana mitocondrial, al igual que hacen las especies reactivas del oxígeno mediante la activación de caspasa-2. Esta fase está bajo el control de ciertas proteínas pro y antiapoptóticas, entre las que destacan las de la familia Bcl-2, verdaderos integradores moleculares. Tras el daño producido a la mitocondria (formación de poros), se libera el citocromo C que, unido a un cofactor específico (Apaf-1) y a la procaspasa-9, forma el apoptosoma capaz de activar la caspasa-9 que inicia el proceso bioquímico ejecutor de la célula.

mostrado que se produce una regeneración celular y que incluso puede ser de células ciliadas a partir de las células de soporte<sup>25</sup>.

En la actualidad, cada vez hay más estudios que presentan resultados de un mecanismo tóxico diferente (excitotoxicidad), asociado a la activación del receptor NMDA, que provoca la entrada masiva de Ca a la célula, con su consiguiente destrucción, así como la de la fibra nerviosa<sup>26</sup>.

### ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO INTRATIMPÁNICO

Hoy en día, el tratamiento intratimpánico en pacientes con enfermedad de Ménière (EM) resulta extremadamente variado por la dosis, volumen de medicación, protocolo de aplicación y seguimiento. A continuación se va a hacer un resumen partiendo del protocolo terapéutico.

Las principales ventajas del tratamiento intratimpánico son la posibilidad de tratar únicamente el oído enfermo, la obtención de una alta concentración del fármaco y la prevención de los efectos secundarios sistémicos del fármaco utilizado. Además, la técnica utilizada es mínimamente invasiva y suele ser bien tolerada por los pacientes. Sin embargo, cuando se perfunde por completo el oído medio, no se sabe con exactitud cuánta medicación se aplica directamente sobre la ventana redonda, pues parte de la medicación se elimina a través de la trompa de Eustaquio hacia la nasofaringe. Las medicaciones utilizadas habitualmente no son absorbidas por la mucosa del oído medio, pero tras su paso al tubo digestivo sí podemos encontrar pequeñas concentraciones sistémicas de algunos productos, como la dexametasona, lo cual puede ser una fuente potencial de complicaciones.

En líneas generales, dada la naturaleza ototóxica de la gentamicina, la indicación del tratamiento está muy reservada a aquellos pacientes que, a pesar del tratamiento médico, no logran un buen control de la enfermedad, de tal manera que las crisis de vértigo continúan sin cesar y provocan una seria limitación en las actividades cotidianas del paciente. En el caso de los corticoides, la naturaleza afín del fármaco y el escaso número de reacciones adversas permite su utilización en situaciones comprometidas si ocurre una toxicidad coclear no deseada (EM en oído único o EM bilateral), vestibular (EM en oído con mejor función vestibular) o en fases incipientes de la enfermedad.

El procedimiento es común a todas las formas<sup>27</sup>. Se realiza, bajo control microscópico, una anestesia adecuada de la membrana timpánica; esto se logra con un toque superficial con solución de fenol en el cuadrante postero-inferior o inyectando de manera subcutánea un anestésico tópico controlando su efecto. Es oportuno esperar 5 minutos para lograr el mejor efecto y, sobre todo, evitar que durante la miringotomía sangre, ya que complica la instilación; se debe aspirar cualquier resto de fenol o anestesia que pudiera quedar sobre la membrana en la zona de incisión. La miringotomía debe ser radial y amplia; casi siempre es posible visualizar el nicho de la ventana redonda, pero en muy pocas ocasiones ver la membrana directamente. En este momen-

to se puede optar por hacer una pequeña miringotomía en el cuadrante antero-superior, con el objeto de permitir la salida de aire del oído medio durante la instilación, o proceder a hacer un estudio endoscópico del nicho; la variabilidad anatómica del nicho y la existencia de bridas o fibrosis es un factor posiblemente relacionado con las diferencias tan marcadas en la respuesta entre pacientes.

A continuación se realiza la instilación del medicamento. Para ello se utiliza una aguja del tipo Abbocath muy fina (número 20) y se hace muy lentamente. Se coloca la aguja o el catéter en una dirección que nos permita ver la miringotomía y comprobar que el líquido que instilamos sube poco a poco, llenando el oído medio y sobre todo el nicho. Este proceder hace que el aire salga poco a poco (tanto por la miringotomía como por la miringotomía de descarga), permite comprobar cuánta medicación se pierde por la trompa de Eustaquio y disminuye mucho el dolor. Si se producen muchas burbujas de aire, se pueden aspirar con un aspirador muy fino.

El paciente permanece en la posición durante 20 o 30 minutos; pasado dicho tiempo, se comprueba el estado del oído medio y casi siempre ya no se ven restos de la medicación. Si durante la instilación se dejó exceso en la zona del oído externo, se aspira. Es necesario advertir al paciente de los cuidados que debe tener (similares a los que se tienen tras cualquier otra miringotomía) y de los posibles efectos del medicamento. Debe mantener contacto con la consulta para informar de cualquier eventualidad y es oportuno hacer una revisión de acuerdo al protocolo que se siga.

### Instilación a la demanda

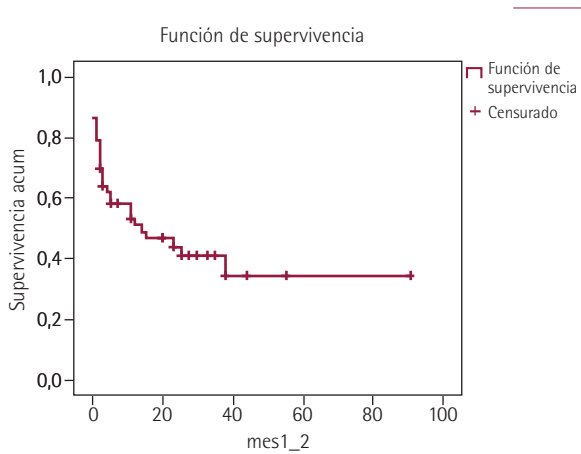
En este caso, el tratamiento se inicia cuando las crisis no remiten pese al tratamiento médico. Una vez realizada la instilación, se repite sólo si las crisis no remiten o si recurren; en el primer caso es oportuno dejar un periodo de tiempo prudencial antes de la nueva instilación, que puede ser de un mes, aunque si la virulencia y la frecuencia de las crisis lo exigen se puede hacer antes. No se debe confundir un posible efecto ototóxico terapéutico con una nueva crisis; esto hace referencia a que en un 10% de los

pacientes una sola instilación de gentamicina puede producir un daño vestibular de la suficiente entidad como para provocar una crisis de vértigo; ésta se asocia a un cambio en la exploración vestibular, que muestra signos congruentes de hipofunción vestibular unilateral: nistagmo espontáneo parético que se aprecia al anular la fijación visual y que aumenta con la agitación cefálica, y maniobra óculo-cefálica patológica. Esta sintomatología desaparece poco a poco, dando paso a una leve inestabilidad, de tal manera que al mes el paciente se encuentra bien; en el resto de pacientes puede haber una leve crisis de vértigo o una inestabilidad transitoria. Esto no ocurre con los corticoides.

En el seguimiento a dos años, tras una sola instilación de **gentamicina** se logra un control completo de la enfermedad (clase A) en el 65% de los pacientes, pero esta cifra sube al 90% para las clases A y B<sup>28</sup>. El número de pacientes que sufren un deterioro auditivo significativo (UTM mayor en 10 dB o más respecto al existente antes de iniciar el tratamiento) es del 5%, y en casi todos (85%) hay un agravamiento del grado de paresia canalicular, que en el 23% llega a ser de arreflexia. Es evidente que hay una relación directa entre la concentración de gentamicina intracoclear que se alcanza y la dosis y la frecuencia de instilación; de todas maneras, la existencia de una gran variabilidad en los valores obtenidos cuando sólo se hace una instilación hace pensar que hay otros mecanismos implicados que la sola acción del antibiótico<sup>29</sup>. Otras formas de evaluar la función vestibular, como los potenciales evocados vestibulares miogénicos, muestran que la respuesta se modifica en el 90% de los pacientes y que es más frecuente que la respuesta desaparezca<sup>30</sup>.

Cuando se logra un control inicial, en el 50% de los pacientes hay que volver a instilar gentamicina en un espacio de tiempo no superior a un año y medio por recurrencia del vértigo. En este grupo, nuevamente es necesario volver a instilar sólo al 50% en un periodo también de año y medio aproximadamente, como se ve en la figura 5.

Los beneficios de un periodo tan largo de intervalo entre instilación e instilación se observan fundamentalmente en la estabilidad. El número de pacientes que se quejan de una



Curva de supervivencia de los pacientes tratados con gentamicina intratimpánica a la demanda. Resultado en 76 pacientes tras una sola inyección; en abscisas los meses de seguimiento.

Figura 5

sensación de inestabilidad residual posgentamicina es muy bajo y no supera el 5%. Por el contrario, el proceder a la demanda dilata mucho el tratamiento y aumenta la sensación de cronicidad. Otro factor que induce una cierta discapacidad es el hecho de no disponer de una claridad meridiana acerca del fin o no de las crisis de vértigo. Esa crisis «posible» de todas maneras no es un problema para el paciente que ha logrado un buen estado inicial.

En el caso de los **corticoides**, resulta muy interesante observar que la asociación intratimpánica-intravenosa mejora significativamente el control del vértigo<sup>31</sup>. En cuanto al tratamiento por vía intratimpánica, los resultados son muy consistentes y se observa que supera al tratamiento con placebo<sup>32</sup> y obtiene un control a largo plazo en el 90% de los pacientes con un promedio de tres inyecciones<sup>33</sup>. Es necesario que, en el caso de utilizar corticoides, la fuente de variabilidad sea muy alta por el tipo de fármaco y concentración.

### Método de titulación

Por este sistema se decide un objetivo, y las instilaciones se hacen con la periodicidad deseada hasta conseguirlo. Puede ser un cierto grado de paresia canalicular, un límite de daño auditivo, etc. El procedimiento más habitual son

las inyecciones semanales de **gentamicina** hasta obtener una hipofunción vestibular valorable de manera sencilla por medios clínicos. En concreto, es «al menos» un cambio en la exploración vestibular previa al tratamiento en la maniobra óculo-cefálica, nistagmo espontáneo o nistagmo de agitación cefálica; por ejemplo, en un paciente con una exploración normal, en los tres signos mencionados se considera finalizado el tratamiento cuando después de una determinada instilación (puede ser la primera, la segunda, etc.) muestra una alteración en cualquiera de ellos, en dos o en los tres. Este procedimiento tiene la gran ventaja de poder determinar el final del mismo y permitir el seguimiento de manera temporalmente protocolizada, lo cual es de gran interés si se desea aplicar fórmulas de seguimiento. Se basa en una adecuada exploración clínica a la semana de la instilación, que permite distinguir perfectamente una crisis de vértigo típica de una crisis provocada por el tratamiento: en la primera, el nistagmo espontáneo suele ser irritativo y en la segunda suele ser destructivo, mientras que el nistagmo de agitación cefálica suele ser bifásico en la primera y monofásico en la segunda.

La respuesta clínica al tratamiento es en forma de vértigo, con inestabilidad residual que progresivamente mejora. Este periodo se alarga menos de dos semanas en el 16% de los pacientes y más de dos meses también en el 16%; en el resto es tolerable durante un periodo de dos semanas a dos meses, aunque es preciso mencionar que en el 2% la intensidad es tal que recuerda una neuritis vestibular y precisa el ingreso del paciente. Bajo este procedimiento se logra un control completo de la enfermedad (clase A) en el 81% de los pacientes; de ellos, no todos quedan libres de sintomatología vestibular, pues un 15% refiere una sensación de inestabilidad (continua u ocasional) relativamente molesta pero que no les impide realizar sus actividades cotidianas sin limitaciones<sup>34</sup>. El porcentaje de pacientes que refieren una pérdida de audición significativa es del 30% a los tres meses de haber finalizado el tratamiento y del 15% pasados dos años<sup>35</sup>.

La mejoría en la calidad de vida es muy evidente, y el grado de complicaciones es muy bajo: crisis grave de vértigo como respuesta al tratamiento en el 40%, perforación resi-

dual de membrana timpánica en el 1%. No es raro tener que hacer una segunda tanda de tratamiento, y la cifra se sitúa entre el 20 y el 40% de los pacientes<sup>36,37</sup>. Este procedimiento es particularmente interesante para el tratamiento de pacientes con enfermedad bilateral en los que se debe iniciar el tratamiento en el oído sintomático (si es posible detectarlo) y se deben alternar las inyecciones en intervalos de casi un mes hasta la desaparición de las crisis, controlando el grado de inestabilidad. Antes se debe advertir al paciente de los riesgos y de la posibilidad de que la inestabilidad sea limitante para su actividad cotidiana.

### Protocolo fijo de instilación

La revisión bibliográfica refleja la existencia de numerosas formas de realizar un protocolo fijo, dependiendo de la dosis del fármaco, la frecuencia y el número de dosis. En general, resulta más adecuado crear un protocolo de este tipo para la instilación de corticoides que para la gentamicina.

El más sencillo es la realización de tres inyecciones de **gentamicina** intratimpánica (27 mg/ml) en un solo día<sup>38</sup>. La suma de pacientes en clase A y clase B es del 75% (60 y 15, respectivamente), y se produce un deterioro auditivo significativo en el 17%.

La instilación fija durante cuatro semanas ha permitido llevar a cabo un estudio aleatorizado y de doble ciego que ha demostrado la utilidad de la gentamicina intratimpánica, que indudablemente mejora la calidad de vida del paciente al disminuir el número de crisis de vértigo y la presión ótica. Desafortunadamente, genera una pérdida auditiva media de aproximadamente 8 dB. De manera similar, realizando 12 instilaciones a través de un drenaje trans-

timpánico, se obtiene un control del vértigo pasados más de cinco años en 44 de 63 pacientes; mientras que en 14 persisten ciertos síntomas en forma de crisis fugaces, que duran desde unos segundos o minutos en 9 pacientes a horas en 5, y en 5 fue preciso hacer una laberintectomía por persistencia de los síntomas<sup>39</sup>. Sorprendentemente, en este estudio el índice de pacientes con hipoacusia neurosensorial es similar al existente en pacientes que son tratados mediante un protocolo de titulación. La respuesta vestibular calórica se reduce de manera significativa, pero no es un factor determinante en el control del vértigo.

En el caso de los **corticoides**, usando también dexametasona, no se obtiene una mejoría cuando el protocolo incluye tres inyecciones en un solo día<sup>40</sup>.

A modo de resumen:

- Tanto para los aminoglucósidos como para los corticoides existen una gran cantidad de protocolos de administración que dificultan la comparación de resultados entre los distintos autores.
- Tanto la gentamicina como la dexametasona consiguen un buen control de las crisis vertiginosas.
- La gentamicina es el aminoglucósido utilizado actualmente con más garantías.
- Con el uso de gentamicina existe un riesgo de afectación coclear y de desequilibrio tras el tratamiento. Este riesgo se minimiza en los protocolos subablativos.
- La dexametasona es el corticoide más utilizado.
- La dexametasona administrada vía intratimpánica no pasa a la vía sistémica, con lo que se evitan sus efectos secundarios.
- La dexametasona no siempre consigue resultados sobre la función coclear.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, Rosenberg SI. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997;18:586-9.
2. Goycoolea M V, Lundman L. Round window membrane. Structure function and permeability: a review. *Micros Res Tech* 1997;36:201-11.
3. Hahn H, Kammerer B, DiMauro A, Salt AN, Plontke SK. Cochlear microdialysis for quantification of dexamethasone and fluorescein entry into scala tympani during round window administration. *Hear Res* 2006;212:236-44.
4. Alzamil KS, Linthicum FH Jr. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:30-2.
5. Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol* 2007;28:1124-30.
6. Tran Ba Huy P, Manuel C, Meulemans A, Sterkers O, Wassef M, Amiel C. Ethacrynic acid facilitates gentamicin entry into endolymph of the rat. *Hear Res* 1983;11:191-202.
7. Plontke SK, Biegner T, Kammerer B, Delabar U, Salt AN. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurotol* 2008;29:401-6.
8. Manrique MJ, Savall J, Cervera-Paz FJ, Rey J, Der C, Echeverria M, Ares M. Atraumatic surgical approach to the cochlea with a micromanipulator. *Acta Otolaryngol* 2007;127:122-31.
9. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999;107:1-17.
10. Benerjee A, Parnes L. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin N Am* 2004;37:1035-51.
11. Ketten DR, Skinner MW, Wang G, Vannier MW, Gates GA, Neely JG. In vivo measures of cochlear length and insertion depth of nucleus cochlear implant electrode arrays. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1998;175:1-16.
12. Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;115:38-41.
13. Fukushima M, Kitahara T, Uno Y, Fuse Y, Doi K, Kubo T. Effects of ontratympanic injection of steroids on changes in rat inner ear aquaporin expression. *Acta Otolaryngol* 2002;122:600-6.
14. Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pig. *Am J Otolaryngol* 2008;29:88-93.
15. Agre P. Molecular physiology of water transport: aquaporin nomenclature workshop. Mammalian aquaporins. *Biol Cell* 1997;89:255-7.
16. López IA, Ishiyama G, Lee M, Baloh RW, Ishiyama A. Immunohistochemical localization of aquaporins in the human inner ear. *Cell Tissue Res* 2007;328:453-60.
17. Redman RS, Silinsky EM. Decrease in calcium currents induced by aminoglycoside antibiotics in frog motor nerve endings. *Br J Pharmacol* 1994;113:375-8.
18. Liu HY, Gao WY, Wen W, Zhang YM. Taurine modulates calcium influx through L-type voltage-gated calcium channels in isolated cochlear outer hair cells in guinea pigs. *Neurosci Lett* 2006;399:23-6.
19. Williams SE, Zenner HP, Schacht J. Three molecular steps of aminoglycoside ototoxicity demonstrated in outer hair cells. *Hear Res* 1987;30:11-8.
20. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000;5:3-22.
21. Chen Y, Huang WG, Zha DJ, et al. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hear Res* 2007;26:178-82.
22. Avallone B, Fascio U, Balsamo G, et al. Gentamicin ototoxicity in the saccule of the lizard *Podarcis Sicula* induces hair cell recovery and regeneration. *Hearing Research* 2008;235(1-2):15-22.
23. Shimizu A, Takumida M, Anniko M, Suzuki M. Calpain and caspase inhibitors protect vestibular sensory cells from gentamicin ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 2003;123:459-65.
24. Servais H, Ortiz A, Devuyt O, Denamur S, Tulkens PM, Mingeot-Leclercq MP. Renal cell apoptosis induced by nephrotoxic drugs: cellular and molecular mechanisms and potential approaches to modulation. *Apoptosis* 2008;13:11-32.
25. Avallone B, Fascio U, Balsamo G, Marmo F. Gentamicin ototoxicity in the saccule of lizard *Podarcis Sicula* induces hair cell recovery and regeneration. *Hear Res* 2008;235:15-22.
26. Smith PF. Are vestibular hair cells excited to death by aminoglycoside antibiotics. *J Vestib Res* 2000;10:1-5.
27. Martín Sanz E, Pérez Fernández N. Gentamicina intratimpánica: análisis de nuestro protocolo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:270-6.
28. Chung WH, Chung KW, Kim JH, Cho YS, Hong SH. Effects of a single intratympanic gentamicin injection on Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;(558):61-6.
29. Salt AN, Gill RM, Plontke SK. Dependence of hearing changes on the dose of intratympanically applied gentamicin: a meta-analysis using mathematical simulations of clinical drug delivery protocols. *Laryngoscope* 2008;118:1793-800.
30. Ozluoglu LN, Akkuzu G, Ozgirgin N, Tarhan E. Reliability of the vestibular evoked myogenic potential test in assessing intratympanic gentamicin therapy in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2008;128:422-6.
31. García-Purriños FJ, Ferri E, Rosell A, Calvo J. Dexametasona vía combinada intratimpánica-intravenosa para el control del vértigo

- en la enfermedad de Ménière. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56:74-7.
32. Garduño-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-González R, Pane-Pianese C, Ríos-Castañeda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:285-94.
  33. Boleas-Aguirre MS, Lin FR, Della Santina CC, Minor LB, Carey JP. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2008;29:33-8.
  34. Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Guillén-Grima F, Pérez N. Long-term disability of class A patients with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope* 2007;117:1474-81.
  35. Martín E, Pérez N. Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Ménière's Disease. *Otol Neurotol* 2003;24:800-6.
  36. Pérez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113:456-64.
  37. Marín Garrido C, Fraile Rodrigo J, Naya Gálvez MJ, Sampérez LC, Hernández Montero E, Ortiz García A. Gentamicina intratimpánica en tratamiento de la Enfermedad de Ménière: resultados preliminares. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:326-32.
  38. De Stefano A, Dispenza F, De Donato G, Caruso A, Taibah A, Sanna M. Intratympanic gentamicin: a 1-day protocol treatment for unilateral Ménière's disease. *Am J Otolaryngol* 2007;28:289-93.
  39. Bodmer D, Morong S, Stewart C, Alexander A, Chen JM, Nedzelski JM. Long-term vertigo control in patients after intratympanic gentamicin instillation for Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2007;28:1140-4.
  40. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Ménière's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol* 1998;19:196-201.

### 3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Miguel Aristegui Ruiz

#### INTRODUCCIÓN

La **enfermedad de Ménière (EM)** viene definida por un cuadro de hidrops endolinfático (HE) de origen idiopático. En aquellos casos en los que puede encontrarse una causa responsable del cuadro, hablaremos de HE secundario o **síndrome de Ménière (SM)**. El cuadro clínico, en ambos casos, incluye episodios recurrentes de vértigo espontáneo<sup>1</sup> de más de 20 minutos de duración, asociado a hipoacusia fluctuante, acúfenos y sensación de plenitud en el oído.

La Academia Americana de Otorrinolaringología (AAO-HNS) estableció los criterios clínicos que definen la EM<sup>2</sup>, que se comentan en un capítulo previo.

En la **EM bilateral**, cada uno de los oídos por separado debe cumplir los criterios diagnósticos de la AAO-HNS. Habitualmente en la EM se afecta un oído, pero en la evolución pueden verse involucrados ambos en un porcentaje muy variable de pacientes (2-78%)<sup>3</sup>, aunque la estimación más probable incluye el 25-50% de los pacientes en un periodo de 15 años desde el diagnóstico<sup>4,5</sup>.

Además de la información clínica, en la evaluación de la EM adquieren importancia test de evaluación audiológica (audiometría tonal, audiometría verbal, PEAT, electrocoleografía, test del glicerol), test de equilibrio (vestibulares, vestibulo-espinales y de control de la marcha, como el *dynamic gait index*), estudios de imagen (tomografía axial computarizada, resonancia magnética, reconstrucciones tridimensionales) y encuestas de calidad de vida (p. ej. *dizziness handicap inventory* u otros test específicos de calidad de vida

en pacientes con vértigo). Es sorprendente el avance de los estudios de imagen para visualizar el hidrops<sup>6-8</sup> y todavía es pronto para saber en qué medida pueden influir en la toma de decisiones.

La AAO-HNS publicó una **clasificación en estadios** de la EM en función del nivel de audición, que es la única variable de la enfermedad que puede ser medida objetivamente y comparada en las distintas series (tabla 1)<sup>2</sup>. El nivel de audición es importante en la toma de decisiones respecto al tratamiento quirúrgico más adecuado.

Asimismo, la AAO-HNS estableció una **escala del nivel funcional** del paciente con Ménière (tabla 2) en la que el paciente debe seleccionar el número que mejor se adapta a su situación clínica en el momento en que se explora.

Las escalas del nivel funcional han adquirido importancia en la toma de decisiones de pacientes con EM candidatos a tratamiento quirúrgico.

Los resultados se ofrecerán en una escala de 6 valores (A-F), según indica la tabla 3.

Estadios de EM definitiva (AAO-HNS, 1995).

Promedio de los umbrales para tonos puros del audiograma de las frecuencias 500-1.000-2.000-3.000 Hz, del peor audiograma de los seis meses previos a iniciarse un tratamiento

Estadio 1	≤25 dB
Estadio 2	26-40 dB
Estadio 3	41-70 dB
Estadio 4	>70 dB

Tabla 1



Escala del nivel funcional del paciente con EM según la AAO-HNS

Tabla 2

1. El vértigo no afecta mi actividad normal
2. Cuando tengo vértigo, debo cesar mi actividad en ese momento. Después continúo normalmente (trabajo, conduzco y realizo cualquier actividad) y no afecta a mis planes
3. Cuando tengo vértigo, debo cesar mi actividad. Después continúo con ellas (trabajo, conduzco, etc.), pero me hace cambiar algunos planes
4. Puedo hacer una vida normal (trabajo, conduzco, viaje, cuido de mi familia y realizo la mayor parte de actividades esenciales), pero me obliga a hacer un gran esfuerzo. Continuamente debo reajustar mis actividades, apenas puedo con ello
5. No puedo trabajar, ni conducir, ni cuidar de mi familia. Soy incapaz de realizar la mayoría de las actividades diarias. Estoy incapacitado
6. Estoy de baja laboral desde hace al menos un año o recibo una compensación económica por ello

Resumen del método orientativo para presentar resultados en cuanto a la resolución del vértigo (AAO-HNS)

Tabla 3

Valor numérico	Clase
0	A (control completo)
1-40	B
41-80	C
81-120	D
>120	E
Tratamiento secundario iniciado	F

Valor numérico =  $(X/Y) \times 100$ , redondeado el valor entero más próximo. X es el promedio de ataques de vértigo por mes en los seis meses entre el mes 18 y el 24 después del tratamiento, e Y es el promedio de ataques de vértigo por mes durante los seis meses previos al tratamiento.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

### Planteamiento

El tratamiento quirúrgico va encaminado a paliar el síntoma vértigo, que es el más incapacitante. Aunque los acúfenos pueden ser causa fundamental de incapacidad en determinados pacientes, hay que ser muy claro en el sentido

de que no disponemos actualmente de procedimientos que garanticen la desaparición del acúfeno ni la mejoría del nivel de audición.

El tratamiento conservador (medicamentoso: fundamentalmente diuréticos y betahistina) ofrece solución a un porcentaje elevado de pacientes, con o sin causa conocida. En aquellos casos en que el **síntoma vértigo** es incapacitante y no responde a tratamiento médico, podemos plantear la alternativa de un tratamiento quirúrgico. Se estima que entre el 10 y el 20% de los pacientes pueden demandar un tratamiento quirúrgico frente a la evolución tórpida de su Ménière. No existen normas fijas de tiempo, número o intensidad de los episodios, e influyen aspectos como la edad (p. ej. el riesgo de caídas en un paciente de edad avanzada), el sexo (p. ej. la inseguridad de una mujer con bebés a su cuidado o que teme quedarse embarazada) o la situación social y laboral. Es razonable esperar 6-12 meses con un tratamiento médico avalado (betahistina, diuréticos) antes de plantear un tratamiento quirúrgico.

Son numerosos los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de Ménière que se han utilizado a lo largo de la historia y pocos los que han resistido el paso del tiempo y el rigor científico. Así, métodos como la criocirugía<sup>9</sup>, los ultrasonidos<sup>10</sup> o la cirugía osmótica, o técnicas quirúrgicas como la saculotomía de Fick<sup>11</sup>, la cocleosaculotomía de Schucknecht<sup>12</sup>, la platinostomía de Martín<sup>13</sup> o la operación de Cody<sup>14</sup>, han sido abandonados o se utilizan de forma excepcional hoy en día. Muchos de estos procedimientos se utilizaron durante años, ya que había convencimiento sobre su efectividad. El seguimiento a largo plazo y la evaluación mediante estudios estadísticos fiables deben permitir la evaluación de nuevos métodos, como es el caso de la utilización de presión positiva intermitente a través de un drenaje transtimpánico (Meniett®).<sup>15-17</sup>

La introducción de la **terapia intratimpánica** ha supuesto, en las últimas décadas, una revolución en el tratamiento quirúrgico del vértigo incapacitante. Está desbancando a la cirugía del saco endolinfático (CSE) como cirugía de primer nivel y ha reducido el número de pacientes que eran derivados para considerar la utilización de técnicas quirúr-

gicas más consolidadas, como la neurectomía vestibular (NV) o la laberintectomía. Hoy en día existen trabajos que avalan la eficacia de dicho método<sup>18,19</sup>, aunque deberá ser confirmado con trabajos similares. Hoy por hoy, la bibliografía muestra resultados muy dispares y desconcertantes en cuanto al control del vértigo y la incidencia de hipoacusia neurosensorial<sup>20-36</sup>. Ello es debido en parte a la gran diversidad en cuanto a dosis, forma de administración y método en general utilizado por diferentes autores. El estudio a través de metaanálisis muestra cuál es el método más efectivo<sup>37</sup>. La aplicación semanal hasta la desaparición del vértigo o la aparición de signos audiológicos o vestibulares demostró una mayor tasa de control del vértigo, con menor incidencia de hipoacusia neurosensorial.

En aquellos casos de SM en que exista causa conocida y sea posible, se corregirá la misma. En caso de una otitis media crónica, se realizará una timpanoplastia. En caso de neurinoma del acústico, si procede, se realizará la extirpación de la lesión por la vía que se considere adecuada. En este caso, conviene enfatizar que si existe un cuadro de vértigo incapacitante compatible con SM y coincidente con un neurinoma del acústico en ese mismo lado, la persistencia de la lesión puede perpetuar el cuadro; por lo tanto, no son aconsejables el seguimiento ni la radiocirugía. Los tumores de hueso temporal, como los de saco endolinfático (SE), paragangliomas, etc., requerirán en la mayoría de los casos cirugía para su extirpación. En casos de otoesclerosis con SM asociado, puede realizarse cirugía de la otoesclerosis para recuperar el nivel de audición<sup>38,39</sup>, independientemente de que sea necesario plantear otro tipo de cirugía para la resolución del vértigo. Algunos casos con cuadros típicos de Ménière pueden beneficiarse de una descompresión neurovascular a nivel de la raíz de entrada en el tronco del encéfalo<sup>40,41</sup> o del sellado del canal semicircular a través de la fosa media en casos con dehiscencia de dicho canal<sup>42,43</sup>. De igual manera, problemas médicos como el hipotiroidismo<sup>44</sup> o la presencia de enfermedad autoinmune<sup>45</sup> deben ser corregidos adecuadamente.

La bibliografía deja testimonio de que en aquellos pacientes que no sufren SM (pacientes no menieriformes) se obtienen peores resultados en el tratamiento quirúrgico para

resolución del síntoma vértigo<sup>46</sup>. Sin embargo, aquellos pacientes afectados de Ménière de origen idiopático o secundario pueden ser tratados con técnicas quirúrgicas avaladas, y se les puede ofrecer unas tasas de resolución del vértigo elevadas.

La evolución clínica de un paciente con HE es impredecible. La creencia de que con el paso del tiempo la audición se deteriora y los síntomas vestibulares mejoran no es adecuada. Existe evidencia de que, en la evolución natural de la enfermedad, pacientes con más de 20 años de evolución pueden seguir teniendo crisis de vértigo, incluso en mayor número y con mayor componente nauseoso<sup>47</sup>. Por ello, la decisión de intervenir debe ser consensuada con el paciente y basada, a ser posible, en estudios previos de **calidad de vida** realizados tanto en pacientes no intervenidos como en pacientes intervenidos a través de los distintos procedimientos<sup>48-54</sup>.

El **planteamiento** ante un paciente que solicita una intervención quirúrgica para eliminar el vértigo que le incapacita no es sencillo, y depende no sólo del paciente, sino del médico al que consulta, que puede sobrevalorar la incapacidad<sup>55,56</sup>.

Con el paso del tiempo, las preferencias del especialista han ido modificándose y así lo confirman las encuestas realizadas entre expertos<sup>57-61</sup>. Curiosamente, ha habido tendencias a utilizar tratamientos que no han sido avalados completamente desde el punto de vista estadístico. Antes de la década de 1990, el número de NV realizado en EE. UU. era muy elevado. Durante estos años, en EE. UU. el número de cirugías de SE, de laberintectomías y de NV se mantuvo estable, con una clara tendencia a su disminución al final de la década. El número de procedimientos de terapia intratimpánica con gentamicina (TIG) creció de forma exponencial, siendo el procedimiento más usado al final de dicha década. Sin embargo, una encuesta más reciente indicaba que el 50% de los profesionales usaban cirugía de saco en primera línea y sólo el 38% TIG. De ello se deduce que un grupo más reducido de profesionales concentra un número mayor de casos en cuanto a TIG. En el Reino Unido, durante dicha década aumentó también este

procedimiento, hasta el punto de ser el más recomendado (2/3 de los encuestados). Más de un 50% de ellos siguen utilizando la CSE, un 42% la laberintectomía y en menor proporción la NV.

La mayoría de los profesionales prefieren utilizar la terapia intratimpánica y la CSE como cirugía de primera línea, dejando la NV y la laberintectomía para casos con mala respuesta. Al igual que la CSE se ha utilizado, y se utiliza, a pesar de la controversia sobre su verdadera eficacia<sup>62-70</sup>, la difusión de la terapia intratimpánica se produjo antes de que apareciera algún trabajo con rigor estadístico que avalase su uso, y aún hoy es un método que suscita cierta polémica; además, se está difundiendo la utilización de corticoides intratimpánicos sin que todavía exista suficiente evidencia científica de su utilidad en el tratamiento de la EM<sup>71-75</sup>. **Este panorama demuestra que la selección del tratamiento quirúrgico más adecuado actualmente sigue rodeado de controversia.**

El autor prefiere informar al paciente de los métodos disponibles y de su eficacia en función de la evidencia científica. El paciente decidirá si prefiere un método que ofrece menor tasa de control del vértigo con menor potencial de complicaciones (CSE), frente a otros con mayor garantía (TIG, NV) y con complicaciones potencialmente más graves (NV), si bien dichas complicaciones son excepcionales en nuestra experiencia<sup>76,77</sup>. El autor no es partidario de la CSE, pero, debido a su difusión, le informará al paciente del método y de su eficacia, y será él o ella quien decida. Del mismo modo, el autor ofrece la opción de TIG como un método contrastado, con un nivel de eficacia superior a la CSE e inferior al de la NV; tiene una incidencia algo mayor de hipoacusia neurosensorial y similar incidencia de cofosis. En los casos en que exista cofosis preoperatoria, aconsejamos la laberintectomía. En casos en que se hayan usado otros procedimientos distintos, previamente aconsejamos la NV. Creemos que este método tiene una eficacia muy elevada en el control completo del vértigo, con una tasa muy baja de complicaciones. Favorecemos la vía retrolabérintica ampliada<sup>78-80</sup> no por sus resultados en cuanto a vértigo (similares a través de cualquier vía), sino por su incidencia de complicaciones, con menor tasa de paresia facial tran-

sitoria (frente al abordaje por fosa media) o de cefalea (frente a retrosigmoidea).

En aquellos casos en que exista hipoacusia neurosensorial grave bilateral, plantearemos la **implantación coclear**<sup>81</sup>. Es importante recalcar que la laberintectomía previa no impide la implantación coclear y que se pueden obtener buenos resultados<sup>82</sup>.

Existen casos de planteamiento complejo, como el Ménière bilateral<sup>83,84</sup>, el Ménière con schwannoma vestibular en el oído contralateral<sup>85</sup> o el Ménière en el oído único<sup>86</sup>, que requieren un enfoque más conservador, sin que por ello esté contraindicada la utilización de la NV (bilateral)<sup>87</sup>. La posibilidad de implantación coclear en alguno de estos casos ha mejorado las perspectivas de este tipo de pacientes<sup>81</sup>.

Por último, debemos elegir en lo posible el método que mejor permita eliminar el vértigo y que mejor facilite la posterior compensación vestibular, algo que no está suficientemente bien definido todavía.

### Técnicas

La tabla 4 muestra una clasificación racional de los distintos procedimientos vigentes para el tratamiento quirúrgico de la EM. Clasificaremos la cirugía del vértigo según su potencial de conservar la función cocleovestibular o de sacrificar parcial o totalmente la misma.

La **cirugía no destructiva**, también denominada **cirugía funcional**, va orientada a la resolución del vértigo con la intención de preservar tanto la función auditiva como la función vestibular. La **cirugía semidestructiva** pretende hacer desaparecer el vértigo eliminando parcial o totalmente la función vestibular del lado afecto, y conservando la función auditiva. La **cirugía destructiva** busca resolver el vértigo eliminando la función vestibular y sacrificando los restos de función auditiva, si es que los hubiere.

En función de su complejidad, podemos dividir los métodos quirúrgicos disponibles en tres categorías que se muestran en la tabla 5. Evidentemente, se trata de un factor determi-

Clasificación de los distintos procedimientos para el tratamiento quirúrgico de la EM en función de la conservación o no de la función cocleovestibular

Tabla 4

1. Cirugía no destructiva
  - Descompresión de SE
  - *Shunt* endolinfático (mastoideo/subaracnoideo)
  - Tratamientos intratimpánicos (corticoides)
2. Cirugía semidestructiva
  - Tratamientos intratimpánicos (gentamicina)
  - Neurotomía/NV
3. Cirugía destructiva
  - Laberintectomía transcanal
  - Laberintectomía transmastoidea
  - NV translaberíntica

Clasificación de los distintos procedimientos para el tratamiento quirúrgico de la EM en función de su complejidad

Tabla 5

1. Cirugía de baja complejidad
  - Tratamientos intratimpánicos (gentamicina/corticoides)
2. Cirugía de complejidad media
  - CSE
  - Laberintectomía transcanal
  - Laberintectomía transmastoidea
3. Cirugía de elevada complejidad
  - NV (FCM, RS, RLB, TLB)

nante para el especialista en su selección del procedimiento. El primer grupo está al alcance de todos, y el tercer grupo sólo de algunos. Conviene aclarar que una mayor complejidad no implica mayor número de complicaciones si la cirugía se realiza en centros con experiencia.

### Cirugía del saco endolinfático

La CSE ofrece unos resultados de resolución completa del vértigo, a largo plazo, claramente inferiores a otros procedimientos quirúrgicos, y resulta sorprendente que haya resistido el paso del tiempo. Siempre ha estado rodeada de polémica<sup>62-68</sup> y, sin embargo, es la que más trabajos genera en la bibliografía<sup>88-96</sup>. Sus defensores lo son a ultranza y creen ciegamente en su eficacia, y sus detractores están claramente convencidos de su inutilidad y no la utilizan nunca.

Se realiza mediante abordaje retroauricular transmastoideo, exponiendo la superficie del SE entre el canal semicircular posterior (CSP) y el seno sigmoide (SS); esto no es siempre fácil, debido a la presencia de un SS procidente o bulbo de la yugular (BY) alto. El SE se encuentra como un engrosamiento y desdoblamiento de la meninge de fosa posterior a este nivel, y puede estar tapado en mayor o menor medida por el seno o el BY. La línea de Donaldson corresponde a la prolongación del eje del canal semicircular lateral, y marca aproximadamente el nivel del borde superior del SE. La **descompresión del SE**<sup>93</sup> se realiza descubriendo su superficie lateral. Con ello se pretende aliviar la presión en el espacio endolinfático, favoreciendo así el drenaje de la endolinfa.

El **shunt endolinfático-mastoideo** (figura 1) se realiza abriendo la cara lateral del SE y dejando en su interior un elemento que mantenga la comunicación con la mastoides de forma pasiva (p. ej. Silastic®) o activa (p. ej. bomba). Con ello se pretende facilitar el drenaje de líquido endolinfático al espacio mastoideo y disminuir así su presión. El **shunt endolinfático-subaracnoideo**<sup>88</sup> se realiza abriendo las

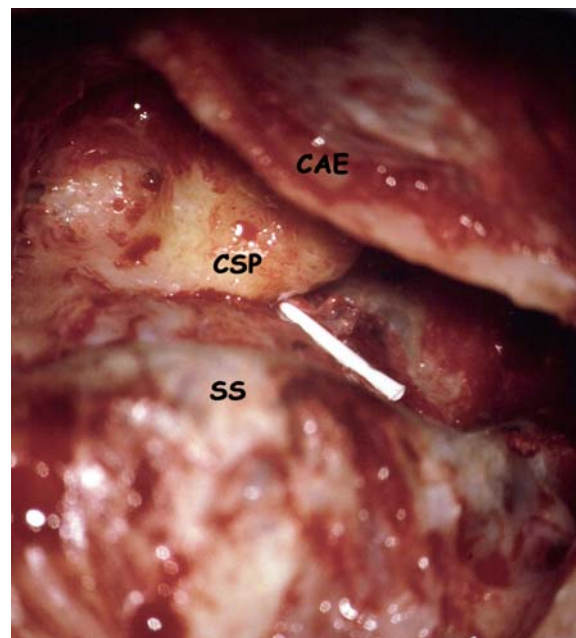


Figura 1

*Shunt* endolinfático-mastoideo en lado derecho. CAE: conducto auditivo externo. CSP: canal semicircular posterior; SS: seno sigmoide.

caras lateral y medial del SE e introduciendo un elemento que mantenga comunicación permanente entre el espacio endolinfático y el espacio subaracnoideo. El objetivo es el mismo que el del *shunt* mastoideo, pero añade el riesgo de fistula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de meningitis, por lo que es un procedimiento prácticamente abandonado hoy en día.

Los resultados son similares en cualquier CSE<sup>89,94</sup>, por lo que se tiende a la descompresión como técnica habitual, si bien hay grupos que mantienen sistemas de drenaje mastoideo en sus procedimientos habituales<sup>88-96</sup>. Las tasas de resolución del vértigo son muy variables y se sitúan entre un 50 y un 75% de control A, alcanzando cifras por encima del 90% en algunas series si se consideran las clases A y B juntas.

#### Terapia intratimpánica con gentamicina<sup>20-36</sup>

La **terapia** mediante **instilación intratimpánica de gentamicina, TIG** o laberintectomía química es un tratamiento quirúrgico semidestructivo que pretende controlar el vértigo eliminando parcial o totalmente la función vestibular del lado afecto. De hecho, ya hay evidencia histológica<sup>97</sup> de que queda epitelio funcionante después de dicho tratamiento, algo que siempre se había valorado como hipótesis<sup>98</sup>. Aún queda por determinar si, a largo plazo, la persistencia de dicho epitelio es beneficiosa (favorece la compensación central) o perjudicial (es fuente de futuras crisis de vértigo) para el paciente.

Como se ha indicado previamente, ya disponemos de estudios estadísticos fiables (estudios prospectivos aleatorizados a doble ciego con control de placebo)<sup>18,19</sup> que demuestran su eficacia. Sin embargo, se requieren más estudios para conocer el verdadero nivel de eficacia que se puede obtener con este procedimiento y poder salvar los problemas de reproducibilidad del método que todavía existen.

Una de las controversias mayores viene dada, precisamente, por el método utilizado. El medicamento puede ser instilado en la ventana redonda (VR) a través de una miringotomía, usando un drenaje o un microcatéter, posicionando Gelfoam® en el nicho de la ventana redonda o usando una

bomba de infusión. Además, la anatomía de la VR es variable y puede verse afectada por la presencia de pliegues o de fibrosis. La aplicación puede realizarse diariamente, semanalmente o mensualmente, o incluso con protocolos fijos o a demanda. Todo ello hace que el resultado pueda variar, al menos parcialmente, en función del método. Un estudio mediante metaanálisis<sup>37</sup> confirmó que la mejor pauta parecía ser la aplicación semanal hasta la mejoría clínica o la aparición de signos auditivos o vestibulares. Este estudio ofreció tasas de control del vértigo (clases A y B) en las distintas series entre un 86 y un 96% con seguimientos variables, y una incidencia de hipoacusia neurosensorial entre un 12 y un 35%. Si incluimos sólo tasas de control completo del vértigo (clase A), los resultados pueden ser inferiores al 70%, cifras que se alejan de las que se obtienen con técnicas como la laberintectomía o la NV.

El efecto de la gentamicina se logra gracias a la difusión del medicamento a través de la ventana redonda, que alcanza las estructuras del oído interno. Este mecanismo requiere un cierto tiempo, lo que justifica el retraso en la aparición del efecto y la dificultad en establecer el momento idóneo en que debemos interrumpir el tratamiento.

El futuro va encaminado, sin duda, a buscar el método más reproducible y eficaz de administración del medicamento, así como posibles terapias de instilación intracoclear y nuevos medicamentos que puedan superar el efecto destructivo de la gentamicina y quizás regular el proceso de producción-reabsorción de la endolinfa, cuyo fallo parece estar en la génesis del HE. Probablemente, parte de estos efectos se persiguen con la instilación intratimpánica de corticoides, sin que hasta la fecha se hayan conseguido resultados fiables<sup>71-75</sup>.

#### Laberintectomía

La laberintectomía mecánica o física (en oposición a la química antes mencionada) consiste en la ablación quirúrgica del epitelio sensorial del laberinto posterior<sup>99</sup>.

La **laberintectomía transcanal**<sup>100-102</sup> se realiza mediante un acceso transcanal. Fresando entre ambas ventanas, oval

y redonda, se expone todo el vestíbulo. De forma ciega, se manipula y se aspira el contenido del membranoso del laberinto posterior. La cirugía ofrece menos confianza, al no realizar la ablación bajo visión directa, pero puede ser igualmente efectiva. Sin embargo, a diferencia de la laberintectomía transmastoides, anula la posibilidad futura de implantación coclear en ese lado.

La **laberintectomía transmastoides**<sup>103</sup> (figura 2) se realiza mediante acceso retroauricular transmastoides. Permite identificar de forma positiva los tres canales semicirculares, abrirlos, eliminar el membranoso de las tres ampollas y acceder al vestíbulo eliminando, también de forma directa, el membranoso de la mácula del sáculo y del utrículo. Es tan efectiva como la NV para eliminar por completo el vértigo. La eliminación de las aferencias es a nivel preganglionar, y siempre ha generado cierta polémica en relación con la posibilidad de creación de un neuroma postraumático que sea causa de nuevas manifestaciones clínicas<sup>104</sup>. En nuestra experiencia, es tan efectiva como la neurectomía. Recientemente se ha vuelto a contrastar con la NV translaberíntica<sup>105,106</sup>. Los autores parecen encontrar mejor capacidad de compensación vestibular en el grupo de la NV. Es importante recalcar que después de una laberintectomía podría realizarse una implantación coclear con buenos resultados<sup>82</sup>.

### Neurectomía vestibular

La **neurectomía/neurotomía vestibular** consiste en la sección del nervio vestibular, anulando así las aferencias vestibulares en ese lado. Es el procedimiento quirúrgico co-

nocido, junto con la laberintectomía, que proporciona mejores resultados en cuanto a resolución completa del vértigo. Puede realizarse por distintas vías de abordaje, siendo todas ellas igualmente efectivas. Son procedimientos que requieren acceso al espacio intradural y, por tanto, con potenciales complicaciones graves. En manos con experiencia, la incidencia de complicaciones graves es nula. La decisión de utilizar una u otra vía va a depender fundamentalmente de la preferencia y la experiencia del cirujano.

La NV por **fosa craneal media (FCM)**<sup>107-112</sup> (figura 3) se realiza a través de craniotomía temporal mediante acceso pre y supraauricular. Requiere compresión extradural del lóbulo temporal, aunque, al ser un procedimiento rápido, las consecuencias son mínimas. La localización del conducto auditivo interno (CAI) en un área desprovista de referencias es su mayor inconveniente. La eminencia arcuata y la posición de los nervios petrosos superficiales son las referencias más constantes. El fresado debe iniciarse en la porción más medial, entre estas dos estructuras, para evitar abrir la cápsula ótica. Se accede a la cara superior del CAI, que debe exponerse en una extensión suficiente que permita abrir la duramadre del CAI, identificar los dos nervios vestibulares, ya independientes a ese nivel, y seccionarlos. La prevención de la fístula de LCR se lleva a cabo usando músculo temporal en la cara superior del CAI expuesto. El riesgo inmediato, excepcional, es el hematoma epidural. La incidencia de paresia facial transitoria es mayor que en otras vías de abordaje. Nosotros la hemos utilizado fundamentalmente en casos en que interesaba descartar lesiones en el interior del CAI.



Figura 2

Laberintectomía transmastoides en lado derecho. A) Abordaje transmastoides derecho. CSL, CSP, CSS: canales semicirculares; CAE: conducto auditivo externo; NF: nervio facial; SS: seno sigmoide; BY: bulbo yugular; DFM: duramadre de fosa media. B) Apertura de los tres canales semicirculares. C) Una vez completada la laberintectomía.

La NV por **vía retrosigmoidea**<sup>113-116</sup> (figura 4) se realiza mediante abordaje retroauricular retrosigmoideo. La craniotomía es variable según la preferencia del cirujano. Requiere colaboración con el anestesiista para, con ayuda de potentes diuréticos osmóticos (p. ej. manitol) o de hiperventilación (hipocapnia), reducir el volumen del cerebelo y facilitar la entrada en la cisterna del APC. El procedimiento es rápido y no requiere compresión del cerebelo. La sección del nervio vestibular se realiza en la porción cisternal del VIII par, donde el nervio coclear y el vestibular van unidos. Debe labrarse un plano de clivaje antes de la sección, basado en un cambio de coloración de ambos nervios. El nervio facial queda por delante del VIII oculto a la visión del cirujano. La variabilidad anatómica del flóculo cerebeloso y de la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA) puede dificultar la labor del cirujano. El uso de la endoscopia<sup>115</sup> puede ayu-

dar a identificar de forma positiva todas estas estructuras antes de llevar a cabo la neurectomía/neurotomía, y también permite un control directo después de realizarla. Una cierta incidencia de cefalea posoperatoria, resistente a tratamientos convencionales, ha sido puesta de manifiesto por diferentes autores. Uno de nuestros casos presentó cefalea resistente a todo tipo de tratamientos. Por ello, aun siendo una vía rápida y técnicamente menos exigente, nosotros seguimos favoreciendo la vía retrolaberíntica ampliada. La hemos utilizado en casos con anatomía muy desfavorable para la retrolaberíntica o en casos con oído medio crónico.

La vía retrolaberíntica fue inicialmente descrita para cirugía de neuralgia trigeminal<sup>117</sup>. La NV por **vía retrolaberíntica ampliada**<sup>78-80,117-119</sup> (figura 5) se realiza mediante acceso retroauricular transmastoideo. Incluye una amplia

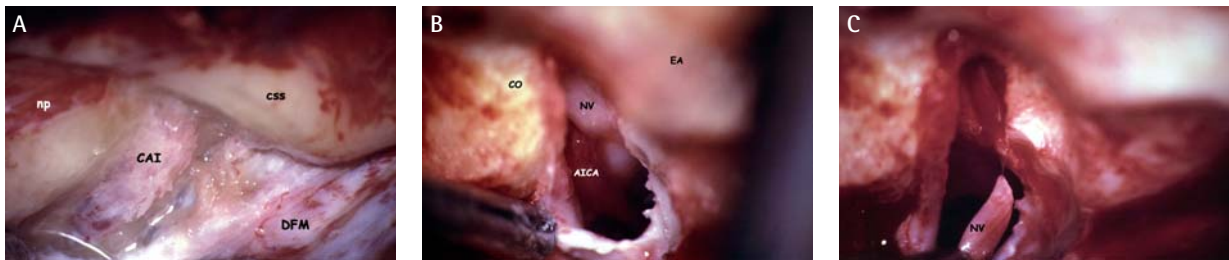


Figura 3

Exposición del CAI a través de FCM en un lado derecho. A) Línea azul del CSS. Nervios petrosos (np). CAI: conducto auditivo interno; DFM: dura de fosa media. B) CAI abierto. Se aprecia AICA en su interior. Co: coclea; EA: eminencia arcuata; NV: nervio vestibular superior. C) El NV ha sido seccionado.

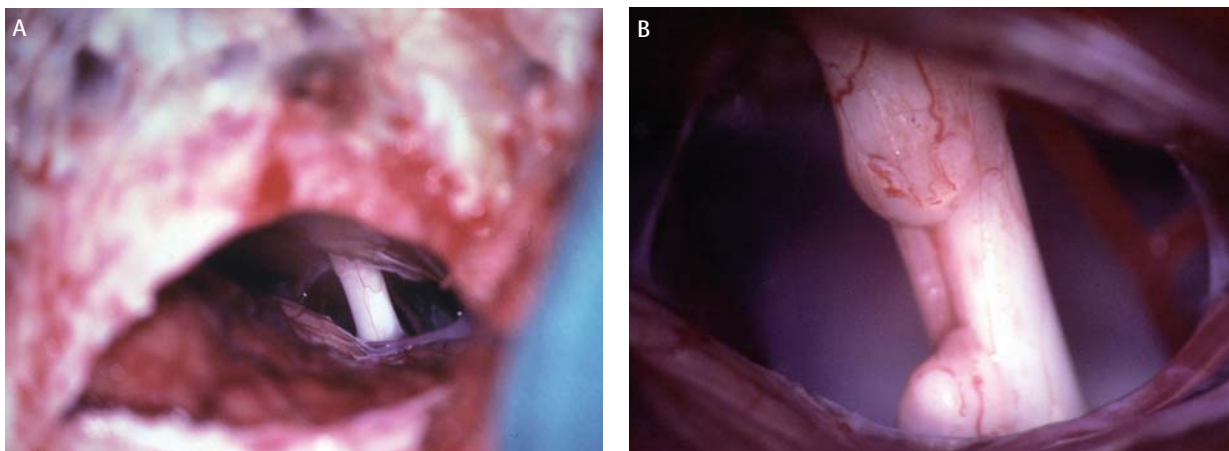
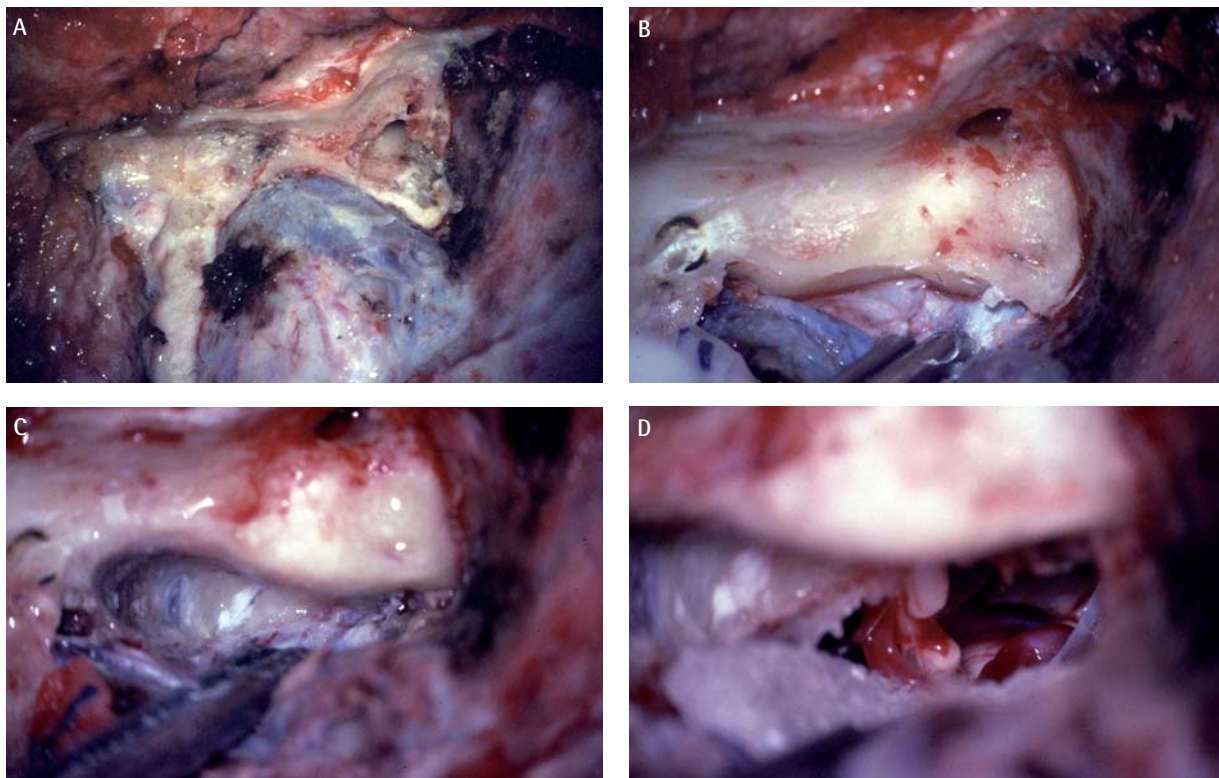


Figura 4

NV vía retrosigmoidea en lado derecho. A) Exposición del VIII par. B) Una vez realizada la neurotomía.



**Figura 5** NV vía retrolaberíntica-infralaberíntica ampliada en lado izquierdo. A) SS muy proci-dente. B) Desplazamiento del SS. C) Exposición de BY, acueducto coclear y CAI. D) Realizada la sección vestibular.

exposición de la meninge de fosa media, del SS y de la meninge de fosa posterior pre y retrosigmoidea. La exposición de la meninge de fosa posterior presigmoidea va más allá del nivel del CSP. La sección del ducto endolinfático a nivel de su opérculo permite extenderse medialmente y por debajo de la cápsula ótica, alcanzando un nivel próximo al poro acústico interno (**extensión infralaberíntica**). Esto facilita que, una vez abierta la duramadre de fosa posterior, nos hallemos próximos al VIII par, salvando la dificultad que a veces ofrece la variabilidad anatómica en el interior del APC (flóculo cerebeloso, AICA, etc.). La sección del acueducto vestibular a nivel del opérculo no tiene consecuencias sobre la audición, pudiéndose considerar, además, como un *shunt* endolinfático. Al igual que en la vía retrosigmoidea, los nervios coclear y vestibular van juntos, y debe crearse un plano de clivaje basado en el cambio de coloración entre la porción coclear (más blanca) y la vestibular (más grisácea). De igual modo, aquí podemos

ayudarnos de la endoscopia para asegurar las maniobras y controlar la correcta sección del nervio (NV asistida por endoscopia). La fístula de LCR ha sido el inconveniente más aireado por sus detractores, aunque es perfectamente evitable. La utilización de grasa abdominal en tiras, en reloj de arena, a nivel de la brecha dural, así como de grasa en el *aditus ad antrum*, en nuestra experiencia ha evitado la fístula hasta el momento.

La **vía infralaberíntica**<sup>120-122</sup> (figura 6) al CAI fue propuesta para NV, pero ha adquirido escasa aceptación, pues está claramente condicionada por la presencia de un BY alto, algo frecuente en pacientes con SM. La posición de los nervios en el interior del CAI es desfavorable, con mala visibilidad del nervio facial y con una rotación del coclear que dificulta la neurotomía de la porción vestibular. Sin embargo, nosotros aprovechamos al máximo la extensión infralaberíntica en la vía retrolaberíntica ampliada, porque



nos acerca al CAI de forma totalmente extradural, facilitando la neurotomía.

La **NV translaberíntica**<sup>123</sup> (figura 7) se realiza a través de un acceso retroauricular transmastoideo. Las fases iniciales son idénticas a la laberintectomía transmastoidea. La disección se continúa hasta exponer de forma adecuada la meninge del CAI. Una vez abierta la misma, los nervios vestibulares son fácilmente identificables; el vestibular superior debe separarse del facial seccionando las anastomosis vestibulo-faciales. Requiere utilizar técnicas para prevenir la fístula de LCR (con músculo en caja y grasa abdominal en mastoides). No ofrece mejores resultados que la laberin-

tectomía transmastoidea, y pierde la opción de poder utilizar un implante coclear si fuese necesario en un futuro al provocar una fibrosis de la cóclea en un corto periodo de tiempo. Sólo sería eficaz si se realizara la implantación coclear en el mismo acto quirúrgico<sup>124,125</sup>. Recientemente se ha reevaluado la comparación entre la laberintectomía transmastoidea y la NV, observando menor desequilibrio en el grupo de NV en los test de discapacidad<sup>104,105</sup>.

La **vía combinada retrolaberíntica-retrosigmoidea**<sup>126,127</sup> fue propuesta para permitir alcanzar con mayor facilidad, desde el acceso retrosigmoideo, el poro acústico interno y fresar el meato en su cara posterior (transmeatal), de tal forma que se accede a los nervios vestibulares ya divididos, realizando la sección con mayor garantía. Técnicamente es más compleja y no mejora los resultados de otras vías.

La **neurectomía cócleo-vestibular transmeatal**<sup>128,129</sup> fue descrita con intención de simplificar un procedimiento complejo. Se realiza por vía transcanal, alcanzando el fondo del CAI tras fresar todo el promontorio. Sin embargo, aunque directo, es un abordaje con un alto riesgo de complicaciones, como la lesión del nervio facial o la aparición de fístula de LCR y meningitis. Además, es una sección preganglionar y existe mayor probabilidad de dejar restos neurales<sup>104</sup>. Hoy en día está prácticamente abandonada.

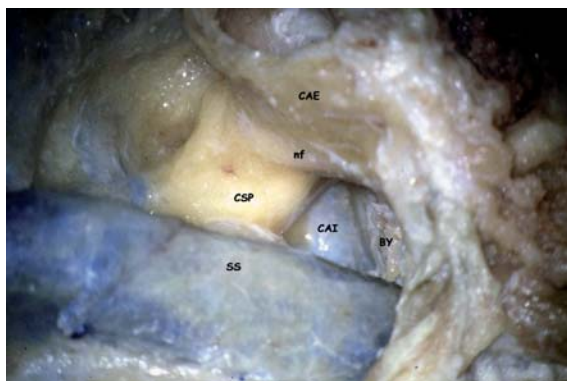


Figura 6

Exposición infralaberíntica del CAI en lado derecho con BY bajo. CSP: canal posterior; CAE: conducto auditivo externo; SS: seno sigmoideo; Nf: nervio facial.

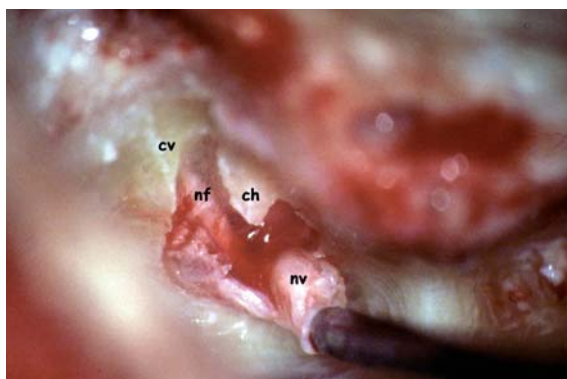


Figura 7

NV translaberíntica, lado derecho. ch: cresta horizontal; cv: cresta vertical; Nf: nervio facial; Nv: nervios vestibulares en el aspirador.

## RESULTADOS

La tabla 6 muestra los casos de EM intervenidos por el autor.

Cirugía del vértigo (CSE, laberintectomía, NV) 1995-2007

Técnica	n
CSE	2
Laberintectomía transmastoidea	7
NV:	46
Retrolaberíntica	35
FCM	5
Retrosigmoidea	5
Translaberíntica	1
Total	55

Tabla 6

En nuestra experiencia, todos los casos intervenidos fueron casos de EM definitiva. La serie incluye 55 casos con seguimiento de entre 1 y 12 años, intervenidos de CSE (2), laberintectomía transmastoides (7) y NV (46). No están incluidos los casos de TIG tratados, que forman parte de otra serie. En el caso de la CSE, los dos pacientes presentan un control B del vértigo y no existieron complicaciones. En los casos de laberintectomía, la tasa de control del vértigo A es del 100% y no existieron complicaciones. En el caso de las NV, existe una tasa de control del vértigo tipo A del 100%. Hubo un caso de cefalea (2,2%) (RS 16,6%) y un caso de cofosis (2,2%) (RLB 2,8%). Dos casos fueron rescatados de CSE, y tres casos habían recibido previamente uno o varios tratamientos de TIG. A este respecto, conviene decir que muchos pacientes tratados con TIG y que consultaron por la posibilidad de otro tratamiento quirúrgico estaban en periodo de compensación vestibular con desequilibrio, y se desecharon como candidatos a NV o laberintectomía. Estos resultados avalan, en nuestra opinión, la utilización de estas técnicas quirúrgicas, especialmente la NV y la laberintectomía, que en todos los casos se realizó por vía transmastoides.

### CONSIDERACIONES FINALES

Es muy importante destacar que estudios comparativos de la evolución natural de la EM<sup>64</sup> dan cifras próximas al 70% de resolución espontánea o con tratamiento medicamentoso del vértigo. Del mismo modo, en estudios prospectivos a doble ciego con placebo<sup>62,67,68</sup>, los métodos comparados se aproximan a esos porcentajes. Por tanto, métodos que

ofrezcan tasas de resolución del vértigo alrededor de esas cifras, como la CSE, deben ponerse en duda en cuanto a su efectividad real. Existe la tendencia a tratar pacientes (p. ej. con Meniett®, TIG o TI corticoidea) en estadios tempranos de la enfermedad, con intención de actuar precozmente, evitando el deterioro de la audición y la aparición de acúfenos de nivel incapacitante. Pero, al mismo tiempo, nos anticipamos a las indicaciones quirúrgicas previas de vértigo incapacitante, por lo que debemos evaluar estos métodos comparándolos con la evolución natural de la enfermedad, para poder apreciar en su medida la proporción del efecto conseguido.

La TIG ha demostrado ya su eficacia clínica<sup>18,19</sup>, si bien aún hacen falta estudios que permitan mejorar su efectividad. La laberintectomía y la NV son métodos de efectividad contrastada próxima al 100% de control A de la enfermedad, y por ello deben seguir utilizándose. La situación final es estable (arreflexia vestibular), lo que teóricamente facilita la compensación vestibular. Sin embargo, son métodos destructivos, y, ciertamente, las investigaciones deben ir encaminadas a obtener tratamientos que permitan eliminar el vértigo, conservando el máximo de epitelio funcional, siempre y cuando la situación final sea estable en el tiempo y permita la adecuada compensación central. No hay que olvidar que en muchos de estos pacientes, después de haber conseguido eliminar el vértigo, aparece un cuadro de inestabilidad o desequilibrio, fruto de una inadecuada compensación vestibular central, que puede ser también incapacitante y que requerirá rehabilitación vestibular física o instrumental<sup>130,131</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Morera C, Pérez H, Pérez N, Soto A. Clasificación del vértigo periférico. Documento de Consenso. Comité de Otoneurología de la Sociedad Española de ORL (2003-2006). *Acta Otorringológica Española* 2008;59(2):76-9.
2. Committee on hearing and equilibrium AAO-HNS. Guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
3. Balkany TJ, Sires B, Arenberg IK. Bilateral aspects of Ménière's disease: an underestimated clinical entity. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:603-9.
4. Warrell DA, Cox TM, Firth JD (eds.). *Oxford textbook of medicine*. 4th ed. New York: Oxford University Press (USA); 2003.
5. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otology & Neurotology* 2006;27(3):355-61.
6. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2007;117(3):415-20.
7. Naganawa S, Satake H, Iwano S, Fukatsu H, Sone M, Nakashima T. Imaging Endolymphatic Hydrops at 3 Tesla Using 3D-FLAIR with Intratympanic Gd-DTPA Administration. *Magnetic resonance in medical sciences: MRMS* 2008;7(2):85-91.
8. Carfrae MJ, Holtzman A, Eames F, Parnes SM, Lupinetti A. 3 Tesla delayed contrast magnetic resonance imaging evaluation of Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2008;118(3):501-5.
9. Wolfson RJ. Labyrinthine cryosurgery for Ménière's disease - present status. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;92(2):221-4.
10. Stahle J. Ultrasound treatment of Ménière's disease. Long-term follow up of 356 advanced cases. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1976;81:120-6.
11. Fick IA, Van N. Decompression of the labyrinth. A new surgical procedure for Ménière's disease. *Archives of Otolaryngol* 1964;79:447-58.
12. Schuknecht HF. Cochleosacculotomy for Ménière's disease. Theory, technique and results. *Laryngoscope* 1982;92:853-8.
13. Martin H, Martin C. Stapes decompression. *Revue de laryngologie-otologie-rhinologie* 1991;112(2):173-4.
14. Cody DTR. The tack operation for endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1969;79:1737-44.
15. Gates GA, Green JD, Tucci DL, Telian SA. The effects of transtympanic micropressure treatment in people with unilateral Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:718-25.
16. Gates GA, Verrall A, Green JD Jr, Tucci DL, Telian SA. Meniett clinical trial: long-term follow-up. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery* 2006;132(12):1311.
17. Dornhoffer JL, King D. The effect of the Meniett device in patients with Ménière's disease: long-term results. *Otology & Neurotology* 2008;29(6):868-74.
18. Stokroos RJ, Kingma H. Selective vestibular ablation by intratympanic gentamycin in patients with unilateral active Ménière's disease: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Acta Otolaryngol* 2004;124:172-5.
19. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Ménière's disease: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta oto-laryngologica* 2008;14:1-5.
20. Magnusson M, Padoan S. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1991;111:671-6.
21. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *The American Journal of Otology* 1999;20(2):209-19.
22. Thomson J, Caharabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamycin to the inner ear in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:362-5.
23. Hoffer ME, Kopke RD, Weisskopf RM, et al. Microdose gentamycin administration via round window microcatheter. *Ann NY Acad Sci* 2001;942:46-51.
24. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamycin administration via the round window microcatheter. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:203-7.
25. Harner SG, Driscoll CL, Facer GW, et al. Long-term follow-up of transtympanic gentamycin for Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2001;22:210-4.
26. Seidman M. Continuous gentamicin therapy using IntraEar microcatheter for Ménière's disease: a retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:244-56.
27. Perez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2003; 113(3):456-64.
28. Martín E, Pérez N. Hearing loss after intratympanic gentamicin therapy for unilateral Ménière's Disease. *Otology & Neurotology* 2003;24(5):800-6.
29. Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamycin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:102-5.
30. Hillman TA, Chen DA, Arriaga MA. Vestibular nerve section versus intratympanic gentamycin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2004;114:216-22.
31. Kaylie DM, Jackson CG, Gardner EK. Surgical management of Ménière's disease in the era of gentamicin. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2005;132(3):443-50.
32. Hirsch BE. Surgical management of Ménière's disease in the era of gentamicin. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2005;133(6):997-8.

33. Bodmer D, Morong S, Stewart C, Alexander A, Chen JM, Nedzelski JM. Long-Term Vertigo Control in Patients After Intratympanic Gentamicin Instillation for Ménière's Disease. *Otology & Neurotology* 2007;12.
34. Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Guillén-Grima F, Pérez N. Long-term disability of class A patients with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *The Laryngoscope* 2007;117(8):1474-81.
35. De Beer L, Stokroos R, Kingma H. Intratympanic gentamicin therapy for intractable Ménière's disease. *Acta oto-laryngologica* 2007;127(6):605-12.
36. Colletti V, Carner M, Colletti L. Auditory results after vestibular nerve section and intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Otology & Neurotology* 2007;28(2):145-51.
37. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol* 2004;25:544-52.
38. Issa TK, Bahgat MA, Linthicum FH Jr, House HP. The effect of stapedectomy on hearing of patients with otosclerosis and Ménière's disease. *The American journal of otology* 1983;4(4):323-6.
39. Pollak A. Otosclerosis associated with Ménière's disease: a histological study. *Advances in oto-rhino-laryngology* 2007;65:50-2.
40. De Ridder D, Moller A, Verlooy J, et al. Is the root entry/exit zone important in microvascular compression syndromes? *Neurosurgery* 2002;51:427-33.
41. Miyazaki H, Deveze A, Magnan J. Neuro-otologic surgery through minimally invasive retrosigmoid approach: endoscope assisted microvascular decompression, vestibular neurectomy, and tumor removal. *The Laryngoscope* 2005;115(9):1612-7.
42. Martin JE, Neal CJ, Monacci WT, Eisenman DJ. Superior semicircular canal dehiscence: a new indication for middle fossa craniotomy. *J Neurosurg* 2004;100:125-7.
43. Ramsey MJ, McKenna M, Barker FG. Superior semicircular canal dehiscence syndrome: a case report. *J Neurosurg* 2004;100:123-4.
44. Brenner M, Hoistad DL, Hain TC. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:226-8.
45. Riente L, Bongiorno F, Nacci A, et al. Antibodies to inner ear antigens in Ménière's disease. *Clin Exp Immunol* 2004;135:159-63.
46. Kemink JL, Telian SA, et al. Retrolabyrinthine vestibular nerve section: Efficacy in disorders other than Ménière's disease. *Laryngoscope* 1991;101:523-8.
47. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
48. Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:424-7.
49. Cohen H, Ewell LR, Jenkins HA. Disability in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:29-33.
50. Borel L, Harlay F, López C, Magnan J, Chays A, Lacour M. Walking performance of vestibular-defective patients before and after unilateral vestibular neurectomy. *Behavioural Brain Research* 2004;2:150(1-2):191-200.
51. Kato BM, LaRouere MJ, Bojrab DJ, Michaelides EM. Evaluating quality of life after endolymphatic sac surgery: the Ménière's disease outcomes questionnaire. *Otol Neurotol* 2004;25:339-44.
52. Green JD Jr, Verrall A, Gates GA. Quality of life instruments in Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2007;117(9):1622-8.
53. Duracinsky M, Mosnier I, Bouccara D, Sterkers O, Chassany O. Literature review of questionnaires assessing vertigo and dizziness, and their impact on patients' quality of life. *Value in health* 2007;10(4):273-84.
54. Jung J, Chun J, Kim N, Kim Y, Lee WS. Evaluation of quality of life after intratympanic streptomycin injection in patients with Ménière's disease. *Otology & Neurotology* 2008;29(6):816-23.
55. Kerr AG, Toner JG. A new approach to surgery for Ménière's disease: talking about surgery. *Clin Otolaryngol* 1998;23:263-4.
56. Kerr AG. Emotional investments in surgical decision making. *The Journal of Laryngology and Otology* 2002;116(8):575-80.
57. Silverstein H, Wanamaker H, Flanzer J, Rosenberg S. Vestibular neurectomy in the United States-1990. *The American Journal of Otology* 1992;13(1):23-30.
58. Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA. The AAO-HNS Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease: have they been applied in the published literature of the last decade? *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2003;28(3):173-6.
59. Kim HH, Wiet RJ, Battista RA. Trends in the diagnosis and the management of Ménière's disease: results of a survey. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2005;132(5):722-6.
60. Smith WK, Sankar V, Pfleiderer AG. A national survey amongst UK otolaryngologists regarding the treatment of Ménière's disease. *The Journal of Laryngology and Otology* 2005;119(2):102-6.
61. Silverstein H, Lewis WB, Jackson LE, Rosenberg SI, et al. Changing trends in the surgical treatment of Ménière's disease: Results of a 10-year survey. *Ear, Nose & Throat Journal* 2003;82(3):185-92.
62. Thomsen J, Bretlau P, Tos M, Johnsen NJ. Placebo effect in surgery for Ménière's disease: a double-blind placebo-controlled study on endolymphatic sac shunt surgery. *Arch Otol* 1981;107:271-7.
63. Smyth GD, Kerr AG, Primrose W. Operations on the saccus endolymphaticus and vestibular nerve: have they fulfilled their promise? *Otolaryngology-head and neck surgery: official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1986;94(5):594-600.

64. Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs. surgery for Ménière's disease. *Otolaryngology-head and neck surgery* 1989;100(1):6-16.
65. Glasscock ME, Jackson CG, Poe DS, Johnson GD. What I think of sac surgery in 1989. *The American Journal of Otology* 1989;10(3):230-3.
66. Bretlau P, Thomsen J, Tos M, Johnsen NJ. Placebo effect in surgery for Ménière's disease: nine-year follow-up. *The American Journal of Otology* 1989;10(4):259-61.
67. Thomsen J, Kerr A, Bretlau P, Olsson J, Tos M. Endolymphatic sac surgery: why we do not do it. The non-specific effect of sac surgery. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 1996;21(3):208-11.
68. Thomsen J, Bonding P, Becker B, Stage J, Tos M. The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Ménière's disease: a prospective, randomized controlled study comparing "classic" endolymphatic sac surgery with the insertion of a ventilating tube in the tympanic membrane. *Acta otolaryngologica* 1998;118(6):769-73.
69. Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA. Does evidence-based medicine exist in the treatment of Ménière's disease? A critical review of the last decade of publications. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 2000;25(6):456-60.
70. Hamill TA. Evaluating treatments for Ménière's disease: controversies surrounding placebo control. *Journal of the American Academy of Audiology* 2006;17(1):27-37.
71. Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Dini FM. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Ménière's disease. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2001;125(5):537-43.
72. Dodson KM, Woodson E, Sismanis A. Intratympanic steroid perfusion for the treatment of Ménière's disease: a retrospective study. *Ear Nose Throat J* 2004;83:394-8.
73. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hughes GB, Mason J, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otology & Neurotology* 2004;25(6):1034-9.
74. Alles MJ, der Gaag MA, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2006;263(9):791-7.
75. Cope D, Bova R. Steroids in Otolaryngology. *The Laryngoscope* 2008;31.
76. Aristegui M. Estado Actual del Tratamiento Quirúrgico del Vértigo. *Revista de Medicina Universidad de Navarra. Edición Especial: Vértigo* 2003;47(4):64-71.
77. Aristegui M. Tratamiento Quirúrgico del Vértigo en Actualización en Cirugía ORL. En: Pérez N, Rama J (eds). Madrid: Adalia; 2007. p. 18-26.
78. Aristegui M, Sanna M. Retrolabyrinthine Vestibular Neurectomy. *Proceedings of the Third International Symposium on Ménière's Disease*. Kugler; 1994.
79. Russo A, Taibah A, De Donato G, Aristegui M, Landolfi M, Mancini F, et al. Vestibular neurectomy by retrolabyrinthine approach in cases of untreatable Ménière's disease. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 1996;16(2):99-104.
80. Aristegui M, Canalis RF, Naguib M, Saleh E, Cokkeser Y, Mancini F, et al. Retrolabyrinthine vestibular nerve section: a current appraisal. *Ear, Nose & Throat Journal* 1997;76(8):578-83.
81. Lustig LR, Yeagle J, Niparko JK, Minor LB. Cochlear implantation in patients with bilateral Ménière's syndrome. *Otology & Neurotology* 2003;24(3):397-403.
82. Facer GW, et al. Cochlear implantation after labyrinthectomy. *Am J Otol* 2000;21.
83. Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, et al. Surgical management of special cases of intractable Ménière's disease: unilateral cases with intact canals and bilateral cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113:399-403.
84. Rosenberg S, Silverstein H, Flanzer J, Wanamaker H. Bilateral Ménière's disease in surgical versus nonsurgical patients. *The American Journal of Otology* 1991;12(5):336-40.
85. Dispenza F, De Stefano A, Flanagan S, Romano G, Sanna M. Decision making for solitary vestibular schwannoma and contralateral Ménière's disease. *Audiology & Neurotology* 2008;13(1):53-7.
86. Peterson WM, Isaacson JE. Current management of Ménière's disease in an only hearing ear. *Otology & Neurotology* 2007;28(5):696-9.
87. Bahmer A, Fisch U. Bilateral vestibular neurectomy for treatment of vertigo. *Otolaryngology-head and neck surgery* 1993;109(1):101-7.
88. House WF. Subarachnoid shunt for drainage of endolymphatic hydrops. A preliminary report. *The Laryngoscope* 1962;72:713-29.
89. Brackmann DE, Nissen RL. Ménière's disease: results of treatment with the endolymphatic subarachnoid shunt compared with the endolymphatic mastoid shunt. *The American Journal of Otology* 1987;8(4):275-82.
90. Arnold W, Altermatt HJ. The significance of the human endolymphatic sac and its possible role in Ménière's disease. *Acta oto-laryngologica Supplementum* 1995;519:36-42.
91. Bertrán JM, Álvarez de Cozar F. Results of surgery of the endolymphatic sac *Acta Otorrinolaringológica Española* 1999;50(3):179-83.
92. Paparella MM, Fina M. Endolymphatic sac enhancement: reversal of pathogenesis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2002;35(3):621-37.
93. Durland WF Jr, Pyle GM, Connor NP. Endolymphatic sac decompression as a treatment for Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2005;115(8):1454-7.
94. Brinson GM, Chen DA, Arriaga MA. Endolymphatic mastoid shunt versus endolymphatic sac decompression for Ménière's disease. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2007;136(3):415-21.

95. Kitahara T, Kubo T, Okumura S, Kitahara M. Effects of endolymphatic sac drainage with steroids for intractable Ménière's disease: a long-term follow-up and randomized controlled study. *The Laryngoscope* 2008;118(5):854-61.
96. Morita N, Paparella MM. Ménière's disease. *Otology & Neurotology* 2008;29(6):879-80.
97. Ishiyama G, López I, Baloh RW, Ishiyama A. Histopathology of the vestibular end organs after intratympanic gentamicin failure for Ménière's disease. *Acta Oto-laryngologica* 2007;127(1):34-40.
98. Hone SW, Nedzelski J, Chen J. Does intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease cause complete vestibular ablation? *The Journal of Otolaryngology* 2000;29(2):83-5.
99. Berryhill WE, Graham MD. Chemical and physical labyrinthectomy for Ménière's disease. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2002;35(3):675-82.
100. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956;66:859-70.
101. Gacek RR. Transcanal labyrinthectomy. *Laryngoscope* 1978;88:1707-8.
102. Paparella MM. Endaural labyrinthectomy. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2008;87(4):204.
103. Graham MD, Colton JJ. Transmastoid laberyntectomy: indications, technique and early postoperative results. *Laryngoscope* 1980;90:1253-62.
104. Gacek RR, Gacek MR. Comparison of labyrinthectomy and vestibular neurectomy in the control of vertigo. *The Laryngoscope* 1996;106(2 Pt 1):225-30.
105. De La Cruz A, Borne Teufert K, Berliner KI. Transmastoid labyrinthectomy versus translabyrinthine vestibular nerve section: does cutting the vestibular nerve make a difference in outcome? *Otology & Neurotology* 2007;28(6):801-8.
106. De La Cruz A, Borne Teufert K, Berliner KI. Transmastoid labyrinthectomy versus translabyrinthine vestibular nerve section: does cutting the vestibular nerve make a difference in outcome? *Otology & Neurotology* 2007;28(6):801-8.
107. House WF. Surgical exposure of the internal auditory canal and its contents through the middle cranial fossa. *Laryngoscope* 1961;71:1363-85.
108. García-Ibáñez JL, García-Ibáñez E, Beltrán de Scals J. Hearing results after vestibular neurectomy. *Audiology* 1979;18(2):145-56.
109. García-Ibáñez E, García-Ibáñez JL. Middle fossa vestibular neurectomy: a report of 373 cases. *Otolaryngology-head and neck surgery* 1980;88(4):486-90.
110. Gavilán J, Gavilán C. Middle fossa vestibular neurectomy. Long-term results. *Archives of otolaryngology (Chicago, Ill: 1960)* 1984;110(12):785-7.
111. Fisch U. Vestibular nerve section for Ménière's disease. *The American Journal of Otology* 1984;5(6):543-5.
112. de Diego JI, Prim MP, Melcon E, de Sarria MJ, Gavilán J. Result of middle fossa vestibular neurectomy in Ménière's disease. *Acta Otorrinolaringológica Española* 2001;52(4):283-6.
113. Frazier CH. Intracranial division of the auditory nerve for persistent aural vertigo. *Surg Gynecol Obstet* 1912;15:524-9.
114. Silverstein H, Norrell H, Wanamaker H, Flanzer J. Microsurgical posterior fossa vestibular neurectomy: an evolution in technique. *Skull Base Surg* 1991;1:16-24.
115. Magnan J, Bremond G, Chays A, Gignac D, Florence A. Vestibular neurotomy by retrosigmoid approach: technique, indications, and results. *The American Journal of Otology* 1991;12(2):101-4.
116. Li CS, Lai JT. Evaluation of retrosigmoid vestibular neurectomy for intractable vertigo in Ménière's disease: an interdisciplinary review. *Acta Neurochirurgica* 2008;150(7):655-61; discussion 661.
117. Hitselberger WE, Pulec L. Trigeminal nerve (posterior root) retrolabyrinthine selective section: operative procedure. *Arch Otolaryngol* 1972;96:412.
118. Silverstein H, Norrell H. Retrolabyrinthine surgery: a direct approach to the cerebellopontine angle. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1980;88:462-69.
119. Nguyen CD, Brackmann DE, Crane RT, Linthicum FH Jr, Hitselberger WE. Retrolabyrinthine vestibular nerve section: evaluation of technical modification in 143 cases. *The American Journal of Otology* 1992;13(4):328-32.
120. Vernik DM. Infralabyrinthine approach to the internal auditory canal. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;102:307-13.
121. Magliulo G, Vingolo GM, Petti R, de Vincentiis M. Vestibular neurectomy by the infralabyrinthine approach. *The Journal of Laryngology and Otology* 1992;106(9):780-2.
122. Tomoda K, Kubo N, Hosoda Y, Komeda M, Cho H, Shiraishi S, et al. Infralabyrinthine approach to vestibular neurectomy in Ménière's disease. *Acta Oto-laryngologica Supplementum* 1995;519:230-3.
123. Nelson RA. Translabyrinthine vestibular neurectomy. In: Brackmann, Shelton, Arriaga (eds.). *Otologic Surgery*. Saunders Comp; 1994. p. 529-36.
124. Aristegui M, Denia A. Cochlear Implant after translabyrinthine acoustic tumor removal in an NF2 patient. 6th European Symposium on Cochlear Implantation. *Abstracts Book* 2002;135.
125. Aristegui M, Denia A. Simultaneous cochlear implantation and translabyrinthine removal of vestibular schwannoma in an only hearing ear: report of two cases (Neurofibromatosis type 2 and unilateral vestibular schwannoma). *Otology and Neurotology* 2005;26:205-10.
126. Silverstein H, Norrell H, Snohwa E, et al. Combined retrolabyrinthine-retrosigmoid vestibular neurectomy, an evolution in approach. *Am J Otol* 1989;10:166-9.
127. Goksu N, Yilmaz M, Bayramoglu I, Bayazit YA. Combined retrosigmoid retrolabyrinthine vestibular nerve section: results of our experience over 10 years. *Otology & Neurotology* 2005;26(3):481-3.

128. Álvarez De Cozar F, Antolí-Candela F. Transvestibular approach to the internal auditory canal. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1975;84(2 part 1):145-51.
129. Jones R, Silverstein H, Smouha E. Long-term results of transmeatal cochleovestibular neurectomy: an analysis of 100 cases. *Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1989;100(1):22-9.
130. Teufert KB, Berliner KI, De la Cruz A. Persistent dizziness after surgical treatment of vertigo: an exploratory study of prognostic factors. *Otology Et Neurotology* 2007;28(8):1056-62.
131. Mira E. Improving the quality of life in patients with vestibular disorders: the role of medical treatments and physical rehabilitation. *International Journal of Clinical Practice* 2008;62(1):109-14.

## 4. REHABILITACIÓN VESTIBULAR EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Pedro Amaro Merino, Óscar Alemán López

### INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que, dado el carácter intermitente de la enfermedad de Ménière (EM), la rehabilitación vestibular desempeña un papel limitado en su tratamiento, sobre todo en los estadios iniciales<sup>1</sup>.

Por esta razón, en el manejo habitual de la enfermedad, especialmente en los casos graves, se pretende hacer de una disfunción vestibular fluctuante una disfunción vestibular estable y permanente que, suprimiendo las crisis, permita emplear el concepto tradicional de rehabilitación vestibular, entendida como «un conjunto de actividades indicadas al paciente, con el objeto de promover la compensación vestibular y reducir así los síntomas derivados de una lesión vestibular»<sup>2</sup>.

Este planteamiento hace que la mayoría de autores coincidan en señalar que la rehabilitación vestibular así entendida no sea apropiada en la EM a menos que exista una pérdida de función unilateral grave estable o una hipofunción bilateral<sup>1,3,4</sup>.

No obstante, al plantear la rehabilitación vestibular como coadyuvante en el manejo de la EM, es necesario considerar que la importante incapacidad que genera esta enfermedad, respecto a otras vestibulopatías, se debe fundamentalmente a los siguientes factores<sup>5,6</sup>:

- La aparición de las propias crisis o ataques de vértigo, habitualmente de gran intensidad.
- El desequilibrio existente entre las crisis.
- El miedo o la fobia a presentar futuros ataques.
- La deficiencia, la incapacidad y la minusvalía que provoca la enfermedad de forma objetiva o potencial.

Habitualmente, los efectos de la EM se evalúan sobre todo mediante estudios objetivos, como signos del examen físico vestibular, test audiológicos, vetibulometría o posturografía. Desgraciadamente, esas pruebas no establecen por completo el grado de incapacidad o la repercusión de la enfermedad en la calidad de la vida de los pacientes. El miedo a padecer un ataque, lo impredecible de las crisis, el estrés que supone una hipotética pérdida del trabajo o las limitaciones en actividades de ocio y relación social son algunos de los ejemplos por los que estos pacientes sufren una agresión en su salud mental y en su calidad de vida<sup>7</sup>.

En este contexto, la rehabilitación en la EM no debe ir dirigida solamente al tratamiento de un déficit inicialmente fluctuante, que por la evolución de la enfermedad o de un tratamiento concreto se ha convertido en estable y en el que podemos emplear las técnicas de rehabilitación vestibular habituales en esos casos.

Hoy en día, se concibe el papel de la rehabilitación en la EM dentro de un concepto mucho más amplio, que incluye medidas y protocolos de actuación que comprenden la educación, el asesoramiento (personal y familiar), la prevención, el refuerzo personal y el apoyo psicológico<sup>8</sup>, además de un programa de rehabilitación vestibular específico para cada paciente, de acuerdo con sus características particulares y el estadio de su enfermedad.

De estas consideraciones se extrae que, ante un paciente con EM diagnosticada, debemos establecer los siguientes puntos para poder enfocar su rehabilitación de una manera más amplia (tabla 1):



Etapas en la planificación de un programa de rehabilitación vestibular en la EM

Tabla 1

1. Determinación de la situación basal del paciente y estadio de la enfermedad
  2. Valoración del impacto funcional de la enfermedad
  3. Información y asesoramiento al paciente y a su familia
  4. Diseño de un programa de rehabilitación vestibular personalizado
  5. Apoyo psicológico
- Determinación del estadio de la enfermedad y situación basal del paciente.
  - Valoración adecuada del impacto funcional de la enfermedad.
  - Aportación de la máxima información disponible al paciente y su familia sobre su enfermedad.
  - Diseño de un programa de rehabilitación vestibular personalizado.
  - Apoyo psicológico en los casos que así lo requieran.

### EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE

El primer paso en el abordaje de la rehabilitación del paciente con EM es determinar la situación basal del enfermo, estableciendo cuál es el estadio evolutivo de la enfermedad y la gravedad de la misma, así como el grado de actividad que presenta, según las normas de la Academia Americana de Otorrinolaringología (AAO) de 1995<sup>9</sup>, refrendadas por la sección de Otoneurología de la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL) en 2002<sup>10</sup>.

Por tanto, es de suma importancia la elaboración de una historia clínica exhaustiva, que recoja información sobre aspectos fundamentales de la enfermedad, como la frecuencia y la intensidad de las crisis, la duración de las mismas, la situación del paciente en los periodos intercríticos, su sensibilidad al movimiento, la afectación auditiva, los síntomas en el oído contralateral, los tratamientos recibidos y todos aquellos datos que nos permitan establecer cuál es la situación de la enfermedad hasta ese momento concreto.

Después de la exploración física, vestibular y neurológica de rigor (aspectos tratados en otro capítulo de esta obra), se

procederá a realizar el estudio instrumental que nos permita saber cuál es el grado de afectación cocleovestibular, qué grado de compensación se ha alcanzado y cuál es la situación de equilibrio entre las crisis. Para obtener esta información, se cuenta con una batería de pruebas perfectamente estructurada y definida en cuanto a su valor y aportación al diagnóstico del estado fisiopatológico de la enfermedad<sup>11,12</sup>.

Además, en esta primera etapa es esencial reconocer y medir todas aquellas disfunciones físicas, adaptativas o no, que deban ser tomadas en cuenta al establecer un programa de rehabilitación vestibular. Es necesario identificar alteraciones que incidan en la funcionalidad del paciente, como deficiencias en los sistemas musculoesquelético, osteoarticular, neuromuscular, neurológico, cardiovascular y visual.

Debe hacerse énfasis en determinar si el paciente presenta disminución de la fuerza o sensibilidad, disfunción de la marcha, alteraciones propioceptivas, limitación en el rango de movilidad articular, rigidez cervical, estrategias de equilibrio inadecuadas, dependencia visual o fobia al movimiento.

La evaluación inicial del paciente con EM queda reflejada de forma esquemática en la tabla 2<sup>13</sup>.

Con toda la información obtenida, estaremos en disposición de poder establecer cuál es la situación basal del paciente, en qué estadio se encuentra su enfermedad, qué grado de deficiencia presentan los sistemas vestibulo-ocular y vestibulo-espinal, y qué otros sistemas se encuentran alterados.

Estos datos nos llevan a poder determinar el momento evolutivo de la enfermedad, donde podemos encontrar las siguientes situaciones:

- EM unilateral inicial.
- EM unilateral avanzada, con grave afectación cocleovestibular.
- EM después de tratamiento ablativo:
  - Tratamiento quirúrgico.
  - Instilación de gentamicina intratimpánica.
- EM bilateral.

Evaluación inicial previa a la rehabilitación vestibular en la EM (mod. 13)

Tabla 2

1. Historia clínica completa
  - Cuadro sintomático
  - Evolución de la enfermedad
  - Alteraciones subjetivas manifestadas por el paciente
2. Evaluación objetiva
  - Exploración física y otorrinolaringológica general
  - Exploración vestibular
  - Exploración neurológica
  - Evaluación de otros sistemas (musculoesquelético, osteoarticular, cardiovascular)
  - Estado físico, afectación cervical, rango de movimiento, fuerza, sensibilidad, coordinación, dolor, estrategias de adaptación inadecuadas
3. Pruebas complementarias
  - Evaluación audiométrica completa (tonal, vocal, acufenometría)
  - Estudio vestibular instrumental (videonistagmografía, sillón rotatorio, estudios posturográficos, electrococleografía, potenciales evocados miogénicos)
  - Pruebas de imagen
4. Determinación del estadio y momento evolutivo de la enfermedad
5. Determinación de la situación funcional del paciente

El siguiente paso consiste en analizar toda la información y, como expondremos más adelante, elaborar un programa de rehabilitación específico e individualizado a las características particulares del paciente y su enfermedad.

## DETERMINACIÓN DE LA INCAPACIDAD FUNCIONAL

La afectación que produce la EM en la calidad de vida de los pacientes que la sufren trasciende con creces a las alteraciones producidas por los síntomas propios de la enfermedad. El estrés, la ansiedad, la depresión y las alteraciones fóbicas suelen ser el resultado de una enfermedad crónica, tediosa, incapacitante y, en algunas ocasiones, con un curso impredecible.

Es por eso que el conocimiento de algunos síntomas de la EM puede no ser suficiente para entender las limitaciones funcionales que esta patología genera, pues muchas

veces síntomas e incapacidad no están totalmente relacionados<sup>14,15</sup>. En ocasiones, la incapacidad está más influida por la demanda que tiene el paciente en sus actividades de la vida diaria que por las disfunciones fisiopatológicas ocasionadas por la enfermedad.

En los últimos años han sido numerosos los trabajos que han incidido en la valoración mediante escalas del impacto que la enfermedad ejerce sobre el paciente, desde las alteraciones funcionales relacionadas con sus actividades cotidianas y de relación, hasta la detección de psicopatías ocasionadas por la pérdida de control que esta patología ocasiona en la vida de las personas que la sufren.

Actualmente existen dos cuestionarios de medida de la salud en pacientes con vértigo, de difusión internacional, para los que se han hecho las adaptaciones lingüísticas y culturales que permiten utilizarlos en nuestro medio<sup>16</sup>. Estas escalas son la de UCLA-DQ (*UCLA-Dizziness Questionnaire*)<sup>17</sup> y el DHI (*Dizziness Handicap Inventory*)<sup>18</sup>. También existe otra exhaustiva escala elaborada y validada por un autor español<sup>19</sup>.

Estos cuestionarios, con sus características individuales propias, en mayor o menor medida intentan determinar la afectación que la enfermedad vestibular, en este caso concreto la EM, ocasiona en diversos aspectos de la vida del paciente, involucrando los ámbitos físico, funcional, emocional o psíquico.

Por este motivo, la evaluación del paciente con EM mediante uno de estos cuestionarios, cuando se conjunta con la información obtenida en el estudio clínico y vestibular instrumental, proporciona una visión mucho más amplia y en cierta medida mucho más objetiva del problema que afecta al paciente.

Independientemente de cuál sea nuestra preferencia, la validación de los cuestionarios que hemos señalado les otorga una notable ventaja sobre otras escalas de aparición más recientes y quizá más específicas, pero aún sin validar para ser usadas en nuestro entorno sociolingüístico<sup>20-22</sup>.

En el momento de la evaluación basal, en la planificación del programa de rehabilitación, en la monitorización del curso de la enfermedad o en la evaluación del resultado de un tratamiento determinado, los cuestionarios constituyen una herramienta complementaria que, por la información que aporta, debe ser utilizada de manera sistemática.

### INFORMACIÓN AL PACIENTE

Con los datos obtenidos en las dos etapas anteriores, podremos determinar el estadio y la actividad de la enfermedad, el efecto del proceso sobre los sistemas vestíbulo-ocular y vestíbulo-espal, las limitaciones y los problemas añadidos que presenta el paciente, y el impacto funcional de la enfermedad en los ámbitos social o emocional del enfermo.

Ahora tenemos la capacidad de informar al paciente y su familia, primer paso en el proceso de rehabilitación propiamente dicho. No deja de sorprender el hecho de que muchos pacientes disponen, con las nuevas tecnologías, de un torrente de información que, mal interpretada, puede llevarles a una profunda confusión. Por tanto, la información proporcionada por el terapeuta debe ser clara, concisa, simple y adecuada a las características propias de cada paciente, como edad, nivel cultural y grado de actividad. Esta información debe abordar los siguientes aspectos:

- Explicar al enfermo las características del hidrops endolinfático y de sus síntomas, las particularidades de la enfermedad y su posible evolución, así como cuáles son los tratamientos actuales y su alcance, según se trate de tratamiento médico, rehabilitación o tratamiento ablativo en sus diversas modalidades.
- Instruir al paciente para que reconozca los pródromos de las crisis. La preparación para una crisis comprende varios aspectos. En primer lugar, el paciente debe identificar cualquier síntoma predictivo que pueda indicar la inminencia de una crisis; hasta un 50% de los pacientes presentan algún síntoma previo<sup>8</sup>. Se debe recomendar al paciente que procure identificarlos para tomar las medidas pertinentes.
- Puede utilizarse una escala de puntuación para valorar la intensidad o la gravedad de los síntomas, e incluso un diario que refleje, de forma más objetiva, la actividad de

la enfermedad, la duración de las crisis, los síntomas acompañantes y el periodo de recuperación. Esta información será muy útil para un mejor control evolutivo y también permitirá diferenciar las crisis propiamente dichas, de crisis leves o de la inestabilidad o la sensibilidad al movimiento que puede aparecer entre las mismas.

- Se debe explicar al paciente y a su familia qué hacer durante una crisis vertiginosa; cuándo y cómo deben utilizar sedantes vestibulares, procurando restringir su uso únicamente al tratamiento sintomático de la crisis, durante el menor tiempo posible.
- Es preciso informar al enfermo sobre aspectos evolutivos de la enfermedad, como la posibilidad de desarrollar síntomas en los periodos intercríticos; por ejemplo, sensación de mareo con giros cefálicos rápidos o cambios posturales bruscos, sensibilidad al movimiento, inestabilidad o vértigo posicional paroxístico.
- Finalmente, debe asesorarse al paciente y a su familia sobre el impacto que puede tener la enfermedad en su calidad de vida, enfatizando que será necesario realizar una serie de ajustes, acordes a la situación particular de cada enfermo, con el fin de adaptarse lo mejor posible a esta nueva situación y minimizar la repercusión, física y psicológica, que acarrea la pérdida de control ocasionada por esta patología.

Después de la entrevista informativa, el paciente y su familia deben haber aclarado todas sus dudas respecto a la enfermedad y sus implicaciones clínicas, saber lo que deben hacer en caso de crisis, conocer la posible evolución de su cuadro y saber cuáles son las posibilidades de tratamiento y las limitaciones de cada una de ellas.

Es fundamental, además, que el paciente perciba que contará con todo el apoyo médico y psicológico que el impacto de la enfermedad requiera durante todo el proceso.

### DISEÑO DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN VESTIBULAR EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Una vez cubiertas las tres fases anteriores, estamos en condiciones de diseñar un programa de rehabilitación personalizado para cada paciente en concreto.

Las actividades que contempla dicho programa dependerán de la fase en la que se encuentre la enfermedad, el grado de deficiencia, incapacidad y minusvalía que genere, y de las características individuales del enfermo, como edad, problemas físicos agregados, actitud personal hacia la enfermedad, afectación psicológica y grado de soporte sociofamiliar.

En este sentido, no es posible, evidentemente, establecer un patrón o regla fija; no obstante, por razones de sistematización, creemos conveniente ajustar las actividades de rehabilitación tomando como punto de partida el momento evolutivo de la enfermedad, como se ha señalado anteriormente. La estrategia tendrá variaciones propias de cada etapa.

### Enfermedad de Ménière unilateral inicial

En esta primera etapa, la enfermedad tiene una actividad fluctuante, habitualmente con remisión sintomática entre las crisis. Por esta razón, el énfasis del proceso de rehabilitación se hará en la educación, la prevención, el refuerzo personal y el asesoramiento<sup>8</sup>, basados en la experiencia evolutiva que se tiene con la EM<sup>23-25</sup>.

El objetivo principal es que, dentro de la adversidad que supone la irrupción de la enfermedad en la vida del paciente, éste sea capaz de mantener la calma, realizando los ajustes personales necesarios para contrarrestar la inseguridad que supone la aparición de crisis vertiginosas súbitas e incontroladas. Mediante el asesoramiento y la información, se debe intentar prevenir la aparición de alteraciones de carácter psicológico, como cuadros de ansiedad, depresión, temor constante o pánico, que suelen acompañar el curso de la EM.

Por consiguiente, es necesario que el paciente comprenda el papel que el estrés puede tener como desencadenante de las crisis<sup>26</sup>. Actividades como la utilización de técnicas de relajación, respiración o hábitos de vida saludables y metódicos pueden ser beneficiosas<sup>27-29</sup>.

Además, el conocimiento es fundamental para que el paciente pueda, en la medida de sus posibilidades, ejercer al-

gún control sobre su enfermedad. Folletos informativos con consejos que ayudan al paciente a manejar su sintomatología mediante técnicas de rehabilitación vestibular basadas en la habituación, o bien mediante técnicas de relajación, han demostrado eficacia en el control sintomático en relación con pacientes que no han recibido esta información<sup>30</sup>.

A medida que la enfermedad evoluciona, es posible que el paciente refiera sensación de mareo entre las crisis, que suele relacionar con los movimientos cefálicos rápidos o los cambios posturales bruscos. En algunas ocasiones, el enfermo llega a mezclar estos episodios de mareo con las propias crisis vertiginosas, situación que origina ansiedad, temor e inseguridad. Es importante evitar que el paciente desarrolle medidas adaptativas erróneas de carácter físico para evitar el mareo, como la rigidez cervical, los movimientos corporales en bloque o la reducción grave de la movilidad habitual en sus actividades cotidianas.

Esta sensibilidad al movimiento puede ser explorada mediante el Test de sensibilidad al movimiento, desarrollado por Shepard y Telian<sup>31</sup>. En estas circunstancias, la técnica de rehabilitación a utilizar es la habituación, con objeto de que el sistema nervioso central realice las adaptaciones necesarias para minimizar el error sensorial que origina los síntomas. La planificación de los ejercicios dependerá de las posturas que desencadenen mareo, realizándose un plan individual para cada paciente, con hasta cuatro ejercicios diferentes que el paciente realizará en dos o tres sesiones diarias.

Es importante señalar que, para que los ejercicios sean efectivos, los movimientos deben ser lo suficientemente vigorosos como para desencadenar los síntomas. Es necesario explicar que la habituación es un proceso paulatino y que, una vez se alcanza, es conveniente continuar con los ejercicios al menos durante dos meses más<sup>32</sup>.

### Enfermedad de Ménière unilateral avanzada, con grave afectación cocleovestibular

A medida que la enfermedad progresa, los daños coclear y vestibular se acentúan<sup>23-25</sup>. En esta etapa, es frecuente en-

contrar una afectación auditiva moderada-grave (estadio C-D de la enfermedad) y una hipofunción vestibular que no necesariamente guarda relación con la pérdida auditiva, pero que puede llegar a ser importante. También es habitual que en estos pacientes la enfermedad se haya estabilizado, por lo menos en lo que a frecuencia e intensidad de las crisis se refiere, dado que, de no ser así, se habría realizado ya una técnica ablativa.

En este momento, los síntomas vestibulares que refiere el paciente se comportarán, desde el punto de vista sintomático, como un síndrome de hipofunción vestibular unilateral, cuyas manifestaciones clínicas dependerán del grado de lesión vestibular y de la compensación alcanzada<sup>3,33</sup>.

Con la información clínica y el resultado de las pruebas realizadas en la valoración inicial, estaremos en disposición de determinar el grado de disfunción vestibular y su efecto funcional en los sistemas vestibulo-ocular y vestibulo-espinal.

En esta etapa, los objetivos de la rehabilitación vestibular serán los siguientes<sup>32</sup>:

- Disminuir el desequilibrio y aumentar los límites de estabilidad.
- Mejorar la visión durante los movimientos cefálicos.
- Mejorar el equilibrio funcional durante la deambulación.
- Corregir las medidas adaptativas inadecuadas que el paciente ha podido adquirir, como la rigidez cervical, la preferencia visual o las estrategias de equilibrio erróneas.
- Recuperar el nivel de participación social del paciente, evitando su aislamiento.

La rehabilitación vestibular en el caso de una lesión vestibular unilateral que en ese momento ya ha alcanzado cierto grado de estabilidad se fundamenta en los principios de la compensación vestibular, a través de los mecanismos de restitución, adaptación, sustitución y habituación, que han sido ampliamente estudiados y expuestos por diversos autores<sup>3,32,33</sup>.

Los ejercicios a prescribir serán seleccionados dentro de los cuatro grandes grupos de actividades físicas para la rehabilitación vestibular (tabla 3)<sup>3,32,33</sup>:

- Ejercicios de habituación.

Elementos principales en un programa de rehabilitación vestibular<sup>2,32</sup>

Tabla 3

1. Ejercicios de habituación
2. Ejercicios para el incremento del reflejo vestibulo-ocular y estabilización de la mirada
3. Actividades para mejorar el control postural
4. Acondicionamiento del estado general

- Incremento del reflejo vestibulo-ocular y estabilización de la mirada.
- Control postural.
- Acondicionamiento del estado general.

Según el grado de gravedad de la lesión vestibular y la situación clínica del paciente, los diferentes ejercicios de rehabilitación se pueden programar para que el paciente los realice en su domicilio, o bien la rehabilitación puede ser llevada a cabo en una unidad de patología vestibular mediante la utilización de equipos computarizados que incluyan sillón rotatorio con estímulo optocinético o plataformas computarizadas con entornos móviles.

Los ejercicios, actividades y estrategias de rehabilitación vestibular han sido definidos y estipulados en sus mecanismos de provecho para el sistema vestibular por diversos autores en múltiples trabajos, y su eficacia ha sido demostrada en estudios aleatorios doble ciego<sup>3,32-35</sup>.

Dentro de las características particulares de la EM, una disfunción vestibular fluctuante, con progresión paulatina y acentuado componente psíquico secundario, es conveniente señalar dos particularidades que suelen encontrarse en estos pacientes y que hay que tener en consideración al plantear la terapia física:

- Acentuada sensibilidad al movimiento, incrementada habitualmente por ansiedad, que en algunas ocasiones puede acarrear estados fóbicos.
- El desarrollo de preferencia visual que conduce al denominado «vértigo visual».

El primer punto ha sido comentado en el apartado de EM en estadio inicial. Como referencia inicial, se realizará el Test de sensibilidad al movimiento de Shepard y Telian<sup>31</sup> y, una

vez que se determinan cuáles son los cambios posturales que desencadenan los síntomas, se elabora un plan de ejercicios con al menos cuatro posturas que el paciente repetirá dos o tres veces por día, durante 1 o 2 minutos, con intensidad suficiente para evocar la sensación de mareo. Después de cada movimiento, el paciente descansará hasta que los síntomas cesen, para repetir nuevamente el ejercicio, hasta ir alcanzando la habituación. Por otro lado, la realización de los ejercicios en situación controlada y segura pretende aumentar la confianza del paciente y disminuir la ansiedad provocada por el movimiento, tratando de evitar caer en estados fóbicos o de temor constante al mareo, desencadenado por el movimiento.

En cuanto al desarrollo de preferencia visual, diversos estudios han demostrado que muchos pacientes con deficiencias vestibulares, entre ellas un número importante de pacientes con EM<sup>36</sup>, desarrollan un cuadro de preferencia visual y, a la postre, el denominado vértigo visual, caracterizado por respuestas perceptuales y posturales anormalmente exageradas ante entornos que generan estímulos visuo-vestibulares, como tráfico rodado, rápida actividad en grandes centros comerciales o escaleras mecánicas<sup>37,38</sup>. Esta condición no está necesariamente relacionada con cuadros de ansiedad, aunque los estados ansiosos aumentan notablemente la sintomatología<sup>39</sup>.

En estos pacientes, la exploración mediante posturografía dinámica computarizada suele ser de utilidad, al poner de manifiesto en el análisis sensorial un patrón de disfunción de tipo vestibular-preferencia visual<sup>40</sup>. Actualmente, se están realizando estudios que combinan la realidad virtual con la posturografía para la mejor caracterización de este cuadro<sup>41</sup>. Además, la posturografía dinámica sirve de apoyo instrumental, mediante el cual se pueden diseñar diversos ejercicios con el fin de reducir la dependencia visual y tratar de incrementar la utilización de la función vestibular residual y, sobre todo, de las aferencias propioceptivas.

La otra opción de tratamiento rehabilitador en la preferencia visual es la estimulación optocinética, que además tiene la función de, mediante fenómenos adaptativos, disminuir el «deslizamiento retiniano»<sup>42,43</sup>. En la práctica, el pa-

ciente se coloca delante de una sala oscura y se le expone a una estimulación optocinética primero en el plano horizontal de derecha a izquierda o de izquierda a derecha, y después en el plano vertical de abajo a arriba o arriba abajo. La velocidad del estímulo optocinético varía según el paciente, oscilando entre 20-40 deg/sec. En caso de un déficit vestibular unilateral derecho, cuando la estimulación optocinética se dirige hacia el lado derecho, el paciente no presenta ninguna desviación postural. Por el contrario, cuando se dirige hacia el lado sano (izquierdo), el paciente tiende a desplazarse hacia el lado deficitario (derecho) para no caerse hacia un universo que le parece que se mueve hacia la izquierda (vección). El sentido de la estimulación optocinética, en este momento, es invertido para que el sujeto se recolque en un plano estrictamente vertical. Las sesiones van a consistir en presentar de forma alternativa estos dos tipos de estimulación para disminuir la desviación postural. Al mismo tiempo, el estímulo puede condicionar la habituación a entornos en movimiento, disminuyendo la sintomatología desencadenada por la exposición a los mismos. No obstante, estas observaciones deberán ser refrendadas por estudios futuros.

### Rehabilitación vestibular después de tratamiento ablativo

Como es sabido, en un porcentaje de casos que ronda el 50%<sup>44</sup>, las crisis vertiginosas repetidas causan una alteración en la vida del paciente de tal magnitud que requieren medidas drásticas de carácter ablativo para el control de la enfermedad. El objetivo es pasar de un cuadro caracterizado por crisis graves, incontroladas e impredecibles, a la anulación de un sistema vestibular en muchas ocasiones ya alterado por el curso de la enfermedad.

En estas circunstancias, se pasa de una disfunción vestibular fluctuante a una lesión vestibular estable, susceptible de ser rehabilitada mediante terapia física, utilizando las técnicas habituales de rehabilitación vestibular en los cuadros de hipofunción vestibular unilateral.

Con fines prácticos, dividimos a los pacientes entre los que han recibido tratamiento ablativo mediante técnicas qui-

rúrgicas, como la laberintectomía o la neurectomía a través de sus diversas vías de abordaje, y aquellos que han sido sometidos a tratamiento mediante la instilación de gentamicina intratimpánica. Cada grupo presenta características particulares, que deberán ser tomadas en cuenta al planificar la estrategia de rehabilitación.

### Rehabilitación vestibular después de ablación quirúrgica

El tratamiento quirúrgico de la EM, bien sea mediante laberintectomía o neurectomía, tiene una eficacia que ronda el 95-98% en el control de las crisis de vértigo<sup>45</sup>. Inmediatamente después de la cirugía, se produce un síndrome vestibular agudo, con las disfunciones oculomotora, postural y perceptiva, características cuya evolución temporal y mecanismos de compensación han sido exhaustivamente estudiados y descritos por autores como Curthoys, Halmagyi y Zee<sup>46-48</sup>.

En estas circunstancias, existe consenso en que la rehabilitación vestibular se ha de iniciar cuanto antes, con el fin de favorecer y estimular los procesos de compensación, teniendo en cuenta que existe un periodo crítico para la adaptación del reflejo vestibulo-ocular<sup>48</sup>.

A pesar de algunos estudios contradictorios, no parecen existir diferencias significativas entre las dos técnicas (neurectomía y laberintectomía) con relación a la efectividad del procedimiento y el grado de compensación alcanzado a largo plazo; no obstante, los pacientes laberintectomizados suelen tener una recuperación posoperatoria más rápida, lo que les permite iniciar precozmente el programa de rehabilitación, que, de ser posible, se deberá comenzar antes de que el paciente abandone el hospital. Lo que sí se ha detectado en ambos grupos de pacientes es un porcentaje relativamente importante de inestabilidad residual que puede superar el 30%, atribuible a compensación incompleta<sup>49,50</sup>, por lo que habrá que considerar esta posibilidad cuando se realice el control evolutivo de estos enfermos

El protocolo de rehabilitación que se aplicará en el posoperatorio incluirá actividades en cada una de las cuatro

categorías, que comprende un programa de rehabilitación<sup>1,2,32</sup> y se desarrollará durante un periodo de cuatro a seis semanas.

No se ha establecido por completo que la rehabilitación instrumental aporte ventajas significativas sobre la rehabilitación realizada con otro tipo de ejercicios; sin embargo, existen indicios razonables que sugieren que con la utilización de herramientas como una plataforma computarizada, el estímulo optocinético o el sillón rotatorio se obtienen mejores resultados<sup>42,43,51,52</sup>.

Una forma particular de abordar los déficits unilaterales es el empleo del sillón rotatorio. El objetivo es disminuir las respuestas oculomotoras inducidas por la activación del vestíbulo intacto<sup>53</sup>. El paciente se coloca en un sillón rotatorio, teniendo delante de él un punto diana. Posteriormente se le hace girar tres vueltas completas, con los ojos cerrados, en dirección horaria o antihoraria, según el lado deficitario, a gran velocidad (mayor de 300 deg/sec). Al completar las tres vueltas, se para el sillón bruscamente y se le pide al paciente que vuelva a fijar la mirada en el punto diana situado delante de él. Durante un tiempo variable, el paciente observará que este punto oscila por la aparición de un nistagmo posrotatorio tras la parada rotacional. En este momento, se le pide al paciente que nos indique cuando el punto diana se quede inmóvil. El tiempo que transcurre entre la parada del sillón y el momento en que el paciente percibe el punto diana fijo suele estar entre 10-20 segundos en una persona sana. Este lapso se corresponde con la duración del nistagmo inducido por la parada del sillón y refleja la activación del oído contralateral al sentido de la rotación. La rotación a la derecha (horaria) produce, al parar bruscamente, una activación del laberinto izquierdo y, por tanto, un nistagmo a izquierda. La rotación a la izquierda (antihoraria) produce al parar un efecto inverso, esto es, un nistagmo a derecha.

En un paciente con un déficit vestibular derecho, las respuestas a las rotaciones derechas (horarias), es decir, las respuestas posrotatorias del laberinto izquierdo, son de mayor amplitud respecto a las rotaciones izquierdas (antihorarias). En este ejemplo, el objetivo aparecerá fijo unos

3 segundos después de las rotaciones a izquierda (respuesta del laberinto enfermo) y unos 12 segundos en las rotaciones a derecha (respuesta del laberinto sano). El objetivo del uso del sillón rotatorio será, por tanto, disminuir la respuesta del laberinto izquierdo generada por la repetición de paradas del sillón rotado inicialmente hacia la derecha. Varias rotaciones seguidas hacia la derecha y repetidas en varias sesiones van a inducir una disminución de la respuesta en el laberinto izquierdo (habitación vestibular). Se finalizan las sesiones cuando las respuestas a derecha y a izquierda sean simétricas e inferiores a 5 segundos.

Por último, es conveniente considerar que el grado de compensación final generalmente se alcanza seis meses después de la cirugía; aquellos pacientes con inestabilidad persistente en quienes se detecten signos de compensación incompleta, como nistagmo espontáneo, nistagmo posicional, preponderancia direccional o asimetría en dos o más frecuencias cuando se realiza el test rotatorio, deberán ser reevaluados, planteando terapia física de mantenimiento.

### Rehabilitación después de tratamiento con gentamicina intratimpánica

Hace aproximadamente 20 años aparecen las primeras series de pacientes con EM tratados con gentamicina intratimpánica. Desde entonces, este procedimiento ha ido ganando relevancia en el tratamiento ablativo de la EM y actualmente constituye una alternativa a la cirugía que cada vez se utiliza con más frecuencia. En este momento, existe una amplia experiencia en su utilización y se ha establecido que su efectividad es de aproximadamente el 80% en el control del vértigo<sup>54-56</sup>.

Los datos más recientes favorecen la utilización de protocolos que emplean una inyección intratimpánica semanal, habitualmente a una concentración que ronda los 27 mg/ml, hasta que aparezcan signos de desaferenciación vestibular<sup>57</sup>. En este momento, los pacientes suelen percibir una sensación de mareo e inestabilidad que diferencian de sus crisis habituales. En algunas ocasiones puede aparecer una intensa crisis vertiginosa<sup>58</sup>.

En cualquier caso, estas manifestaciones coinciden con los signos de desaferenciación vestibular e indican el fin del tratamiento, momento en el que debe reforzarse el programa de rehabilitación vestibular. A diferencia de la destrucción quirúrgica, con la gentamicina intratimpánica no necesariamente existirá una ablación vestibular completa, por lo que la funcionalidad del sistema vestibular será habitualmente mayor, con menos inestabilidad residual. No obstante, existe un porcentaje de pacientes alrededor del 15% que, después del tratamiento con gentamicina, pueden presentar un cuadro de inestabilidad prolongada por compensación incompleta. En especial, esta situación suele encontrarse en los pacientes que, previamente al tratamiento, se encontraban en el nivel 6 de la escala de afectación funcional para la EM de la AAO<sup>59</sup>.

Existen otras alteraciones en la EM que se presentan de forma esporádica y que en algunas ocasiones también han sido descritas con relación al tratamiento con gentamicina intratimpánica; éstas son el vértigo posicional paroxístico benigno y los *drop attacks*<sup>60,61</sup>. En el primer caso, el tratamiento será el habitual mediante la maniobra de reposición de partículas. Los *drop attacks* no tienen un tratamiento específico y cada caso se evaluará individualmente; por fortuna, la evolución en el tiempo suele ser hacia la resolución espontánea<sup>62</sup>. En otro caso se considerará tratamiento ablativo, incluyendo dosis mayores de gentamicina<sup>61</sup>.

### Rehabilitación en la enfermedad de Ménière bilateral

Los datos sobre el porcentaje de EM bilateral son variables, y en las diversas series publicadas se encuentran cifras que oscilan entre un 2 y un 78%<sup>63</sup>. Este amplio rango quizá dependa de los criterios diagnósticos que se sigan a la hora de considerar un cuadro bilateral. En la actualidad, el síndrome clínico de hipofunción vestibular bilateral, cualquiera que sea su causa, está claramente definido<sup>64</sup>.

En general, se acepta que el porcentaje medio de EM bilateral es de aproximadamente el 15-20% de los casos. También parece existir consenso en que este porcentaje bilateral aumenta de manera proporcional al tiempo de evo-



lución de la enfermedad<sup>65</sup>, aunque casi un 50% de la afectación bilateral se establece en los primeros cinco años<sup>66</sup>.

En algunos casos, el compromiso bilateral estará determinado porque previamente el paciente ha recibido tratamiento ablativo por EM incontrolada, desarrollando después la enfermedad en el oído contralateral, con la repercusión cocleovestibular que esto supone.

Como punto de partida para programar la rehabilitación vestibular en estos enfermos, es fundamental determinar la función vestibular residual y, a partir de aquí, establecer la estrategia de rehabilitación a seguir. Además de la prueba calórica bitérmica, la evaluación debe incluir, en caso de hipofunción vestibular grave, la estimulación con agua fría y el estudio mediante sillón rotatorio<sup>64,67</sup>.

Los pacientes con hipofunción bilateral grave o arreflexia bilateral clínicamente presentarán el síndrome vestibular bilateral, cuya manifestación más relevante es la oscilopsia, condición notablemente incapacitante. El déficit bilateral no puede ser adecuadamente sustituido por los sistemas visual y propioceptivo, por lo que la sensación de inestabilidad y entorno oscilante será constante e incapacitante. Los grados de incapacidad y minusvalía estarán condicionados por la función vestibular residual y la situación de los otros sistemas aferentes.

La rehabilitación, por tanto, comprenderá la utilización y el desarrollo de estrategias individuales y el aprendizaje de medidas adaptativas y de sustitución (tabla 4)<sup>2,68</sup>.

El aporte de la rehabilitación vestibular, aunque limitado con relación a otras situaciones clínicas de disfunción ves-

tibular, parece mejorar la situación de estos pacientes, al menos en un 30-50% de los casos de afectación grave<sup>69</sup>; los resultados son mucho más satisfactorios en pacientes que conservan actividad vestibular residual significativa.

Es importante que, además de las estrategias de rehabilitación señaladas, los pacientes realicen modificaciones adaptativas y ambientales que mejoren su funcionalidad y reduzcan el riesgo de caídas. Entre estas medidas, se incluyen la iluminación adecuada, evitar superficies blandas, planificar los movimientos y evitar los movimientos bruscos<sup>1</sup>; en algunos casos, sobre todo en pacientes mayores, serán necesarios apoyos para la deambulación.

### APOYO PSICOLÓGICO

El impacto psicológico que la EM tiene en la vida de los pacientes que la sufren es enorme y ha sido ampliamente estudiado.

La aparición, a menudo brusca, de una enfermedad que se manifiesta con crisis violentas de vértigo, desorientación espacial, postración, acentuada sintomatología vegetativa y episodios que se repiten en el tiempo, sin seguir ningún patrón definido y sin poder evitarse, causa en los enfermos una situación de estrés que muy a menudo desemboca en cuadros depresivos, ansiedad, sensación de impotencia, dependencia y miedo fóbico. Existen múltiples trabajos que demuestran la asociación de la EM con alteraciones psicológicas<sup>70,71</sup>.

La forma de vida de los pacientes se altera por razones obvias, y el afectado limita o sustituye sus actividades sociolaborales por temor a que durante las mismas ocurra una nueva crisis. En muchas ocasiones, las respuestas adaptativas a la enfermedad son equivocadas, y con frecuencia el paciente manifiesta preocupación excesiva, pensamientos catastróficos, aislamiento social y demanda de atención continuada por parte de su familia y el entorno que le rodea.

Es fácil comprender entonces que la evaluación y el apoyo psicológicos constituyen otra herramienta importante en la rehabilitación del paciente con EM. En este sentido, se han

Mecanismos compensatorios utilizados en el déficit vestibular bilateral<sup>2,68</sup>

Tabla 4

1. Potenciación del reflejo cérico-ocular
2. Utilización de movimientos sacádicos correctivos y de sustitución
3. Potenciación del sistema de seguimiento
4. Estimulación de otros sistemas sensoriales
5. Empleo de estrategias de predicción/anticipación

diseñado varias estrategias de apoyo psicoterápico, como terapia cognitiva<sup>72,73</sup>, técnicas de relajación<sup>28</sup> y respiración controlada<sup>29,30</sup>, entre otras.

Es de suma importancia determinar con antelación qué pacientes tendrán una mayor predisposición a desarrollar alteraciones psíquicas en el contexto de la enfermedad. Por ese motivo, inicialmente pueden realizarse encuestas de cribado que evalúen la situación psicológica del paciente y su percepción de salud-enfermedad. Entre los cuestionarios más utilizados para tal fin figuran el Test multifásico de la personalidad de Minnesota (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*, MMPI), el Test diagnóstico de personalidad y síntomas (*Diagnostic Inventory of Personality and Symptomptoms*, DIPS)<sup>70</sup> y la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (*Hospital Anxiety and Depression Scale*, HAD)<sup>74</sup>. También es posible utilizar test más genéricos que evalúen la propia percepción de salud del paciente, incluyendo aspectos psicológicos, entre los que destaca la Forma abreviada de la encuesta de salud para el estudio de resultados médicos (*Short-Form Health Survey in the Medical Outcomes Study*, SF-36)<sup>75</sup>.

Si la situación mental del paciente lo requiere, se debe brindar apoyo psicológico especializado que utilice sobre todo la terapia cognitiva, evitando, en la medida de lo posible, la utilización de psicofármacos. Este tratamiento se debe completar con técnicas de relajación y respiración para el control de los síntomas, como se ha señalado anteriormente.

Finalmente, es necesario hacer hincapié en que reconocer y tratar las alteraciones psicológicas que afectan al paciente con EM, hayan sido o no provocadas por la enfermedad, es un elemento fundamental en el control de estos enfermos y en su rehabilitación a una vida social plena y laboralmente productiva.

## CONCLUSIONES

Se han presentado las premisas generales actuales sobre la rehabilitación vestibular en el paciente con EM. A dife-

rencia del enfoque tradicional, la tendencia actual favorece la intervención precoz, con énfasis en aspectos que han cobrado especial relevancia, como la información y el asesoramiento del paciente y su familia, y el apoyo psicológico durante todo el proceso patológico, dadas las graves repercusiones que acarrea la enfermedad en la calidad de vida de los afectados.

En este sentido, la aportación de las encuestas de medida de la salud en pacientes con vértigo, así como los test psicométricos que permiten cribar qué pacientes tienen un mayor riesgo de sufrir alteraciones psicológicas incapacitantes, han demostrado ser de enorme utilidad.

El concepto de rehabilitación es, por tanto, mucho más amplio que antaño, y su aplicación puede realizarse desde el momento en que se diagnostica la enfermedad, independientemente de cuál sea el estadio y la fase en la que ésta se encuentra. El programa de rehabilitación será individualizado y diseñado de acuerdo a las alteraciones físicas, funcionales y psicológicas que afectan al paciente.

Si bien la rehabilitación vestibular en general ha demostrado ampliamente su efectividad en el manejo del paciente con disfunción vestibular de etiología diversa, en el caso de la EM aún existen muchos aspectos por dilucidar, como la aportación de la rehabilitación vestibular instrumental, sobre todo en aquellos casos de pacientes con dependencia visual. Solamente estudios bien diseñados, elaborados por unidades de referencia especializadas, podrán dar respuestas válidas a este y otros interrogantes.

Lo que está claro es que en la rehabilitación vestibular de la EM es de suma importancia involucrar al paciente en el control de sus síntomas y alteraciones derivadas de la enfermedad, brindando en todo momento el asesoramiento pertinente por parte del otorrinolaringólogo y, en aquellos casos que así lo requieran, de otros especialistas, conformando un equipo de apoyo multidisciplinar. Esa es la tendencia del futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Clendaniel RA, Tucci DL. Vestibular rehabilitation strategies in Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 1997;30:1145-58.
2. Pérez N, Alemán O. Compensación vestibular. Bases de la rehabilitación vestibular. En: Bartual J, Pérez N (eds.). *El Sistema Vestibular y sus Alteraciones*. Barcelona: Masson; 1999. p. 475-88.
3. Cohen HS, Kimball KT. Decreased ataxia and improved balance after vestibular Rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:418-25.
4. Shepard NT, Telian SA. Programatic vestibular rehabilitation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:173-82.
5. Cohen H, Ewell LR, Jenkins HA. Disability in Ménières's Disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:29-33.
6. Anderson JP, Harris JP. Impact of Ménière's disease on quality of life. *Otol Neurotol* 2001;22:888-94.
7. Hessén Söderman AC, Bagger-Sjöbäck DB, Bergenius J, Langius A. Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol* 2002;23:941-8.
8. Dowdal-Osborn M. Early vestibular rehabilitation in patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Clin N Am* 2002;35:683-90.
9. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hering and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménières's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113:181-5.
10. Pérez Fernández N, Pérez Garrigues H, Antoli-Candela F, García Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: Criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
11. Palomar Asenjo V, Boleas Aguirre S, Sánchez Ferrándiz N, Pérez Fernández N. Caloric and rotatory chair test result in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol* 2006;27:945-50.
12. Muzzi E, Rinaldo A, Ferlito A. Ménière's disease: diagnostic instrumental support. *Am J otolaryngol* 2008;29:188-94.
13. Shumway-Cook A, Horak FB. Vestibular rehabilitation: An exercise approach to managing symptoms of vestibular dysfunction. *Seminars in Hearing* 1989;10:198-208.
14. Maya B, LaRouere MJ, Bojrab D. Evaluating Quality of life after Endolymphatic Sac Surgery: The Ménière's Disease Outcomes Questionnaire. *Otol Neurotol* 2004; 25:339-44.
15. Cohen HS, Kimball KT, Adams AD. Application of the vestibular disorders Activities of Daily Living Scale. *Laryngoscope* 2000;110:1204-9.
16. Pérez N, Garmendia I, Martín E, García-Tapia R. Adaptación cultural de dos cuestionarios de medida de la salud en pacientes con vértigo. *Acta Otolaring Esp* 1999;51:572-80.
17. Honrubia V, Bell TS, Harris M, Baloh RH, Fisher LM. Quantitative evaluation of dizziness characteristic and impact on quality of life. *Am J Otol* 1996;17:595-602.
18. Jacobson GP, Newman CW. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:424-7.
19. Pardal JL. CEMPV. Cuestionario para la Evaluación de la Minusvalía en Patología Vestibular. Cuaderno de aplicación e interpretación. Zamora; 2000.
20. Cohen HS, Kimball KT. Development of the vestibular disorders activities of daily living scale. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:881-7.
21. Gates GA, Verrall A. Validation of the Ménière's disease patient-oriented symptom-severity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:863-7.
22. Díaz RC, LaRouere MJ, Bojrab DI, Zappia JJ, Sargent EW, Shaia W. Quality-of life assessment of Ménière's disease patients after surgical labyrinthectomy. *Otol Neurotol* 2007;28:74-86.
23. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 2005;119:102-5.
24. Haid CT, Watermeier D, Wolf SR, Berg M. Clinical survey of Ménière's disease: 574 cases. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1995;520:251-5.
25. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
26. Hessén Söderman AC, Möller J, Bagger-Sjöbäck DB, Bergenius J, Hallqvist J. Stress as a trigger of attacks in Ménière's disease. A case-crossover study. *Laryngoscope* 2004;114:1843-8.
27. McGibbon CA, Krebs DE, Parker SW, Scarborough DM, Wayne PM, Wolof SL. Tai Chi and vestibular rehabilitation improve vestibulopathic gait via different neuromuscular mechanisms: Preliminary report. *BMC Neurology* 2002;5:1-12.
28. Öst LG. Applied relaxation: Description of a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther* 1987;25:397-409.
29. Sakellari V, Bronstein AM, Corna S, Hammon CA, Jones S, Wolsley CJ. The effects of hyperventilation on postural control mechanism. *Brain* 1997;120:1659-73.
30. Yardley L, Kirby S. Evaluation of Booklet-based self management of symptoms in Ménière disease: A randomized controlled trial. *Psychosomatic Medicine* 2006;68:762-9.
31. Shepard NT, et al. Habituation and balance retraining therapy: A retrospective review. *Neurol Clin* 1990;8:459-68.
32. Whitney SL, Herdman SJ. Physical therapy assessment of vestibular hypofunction. In: Herdman SJ, ed. *Vestibular Rehabilitation 3rd ed.* Philadelphia: F.A. Davis Company; 2007. Chap 19.
33. Alemán O, Pérez Fernández N, Sánchez N. Rehabilitación vestibular. *Rev Med Univ Navarra* 2003;47:221-5.
34. Tee LH, Chee NWC. Vestibular rehabilitation therapy for the dizzy patient. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:289-94.

35. Burto MJ, Monsell EM, Rosenfeld RM. Extrats from the Cochrane Library: Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction (review). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:415-7.
36. Rama López J, Pérez Fernández N. Caracterización de la influencia del factor visual en los pacientes con alteraciones del equilibrio. *Rev Neurol* 2004;39:513-6.
37. Bronstein AM. The visual vertigo syndrome. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1995;520:45-8.
38. Guerraz M, Yardley L, Bertholon P, Pollak L, Rudge P, Gresty MA, Bronstein AM. Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain* 2001;124:1646-56.
39. Redfern MS, Furman JM, Jacob RG. Visually induced sway in anxiety disorders. *J Anxiety Disord* 2007;21:704-6.
40. Hafström A, Fransson PA, Karlberg M, Ledin T, Magnuson M. visual influences on postural control With and without motion feedback. *Acta Otolaryngol (Stock)* 2002;122:392-7.
41. Keshner EA, Streepey J, Dhaher Y, Hain T. Pairing virtual reality with dynamic posturography serves to differentiate between patients experiencing visual vertigo. *J NeuroEng Rehab* 2007;4:24.
42. Semont A, Vitte E, Berthoz A, Freyss G. Repeated optokinetic stimulation in conditions of active standing facilitates recovery from vestibular deficits. On line 2008. In: <http://www.vestib.org/>.
43. Semont A, Vitte E, Berthoz A, Freyss G. Optokinetic reflex an vestibule ocular reflex. Role and use in vestibular rehabilitation (preliminary results). On line 2008. In: <http://www.vestib.org/>.
44. Pappas DG, Pappas DG. Vestibular nerve section: Long-term follow-up. *Laryngoscope* 1997;107:3-9.
45. Eisenman DJ, Speers R, Telian SA. Labyrinthectomy versus vestibular neurectomy: long-term physiologic and clinical outcomes. *Otol Neurotol* 2001;22:539-48.
46. Halmagy GM, Curthoys IS. The human vestibulo-ocular reflex after unilateral vestibular deafferentation. The results of high-acceleration impulsive testing. In: Sharpe A, Hugh O (eds.). *The Vestibulo-Ocular Reflex and Vertigo*. New York: Raven Press; 1993. Chap 4.
47. Curthoys IS, Halmagyi GM. Vestibular compensation: A review of the Oculomotor, neural, and clinical consequences of unilateral vestibular loss. *J Vestib Res* 1995;5:67-107.
48. Zee D. Vestibular adaptation. In: Herdman SJ (ed.). *Vestibular Rehabilitation*. 3rd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2007. Chap 2.
49. Badke MB, Pyle GM, Shea T, Meidaner J. Outcomes in ablative procedures. *Otol Neurotol* 2002;23:504-9.
50. Teufert KB, Berliner KI, De La Cruz A. Persistent dizziness after surgical treatment of vertigo: An exploratory study of prognostic factors. *Otol Neurotol* 2007;28:1056-62.
51. Hirvonen TP, Aalto H, Pyykö I. Stability limits for visual feedback posturography in vestibular rehabilitation. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1997;529:104-7.
52. Corna S, Nardone A, Prestinari A, Galante M, Grasso M, Schieppati M. Comparison of Cawthorne-Cooksey exercises and sinusoidal support surface translations to improve balance in patients with unilateral vestibular deficit. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:1173-84.
53. Sémont A. La maladie de Ménière. Rééducation Vestibulaire. On line 2008. In: <http://www.vestib.org/>.
54. Blakley BW. Update on intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000;110:236-40.
55. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: A meta-analysis. *Otol Neurotol* 2004;25:544-52.
56. Cohen-Keren R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozar E, Koren G, Rutka J. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2004;114:2085-91.
57. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: Vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
58. Martín Sanz E, Pérez Fernández N. Gentamicina intratimpánica para la enfermedad de Ménière: Análisis de la técnica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:270-6.
59. Boleas MS, Sánchez N, Guillén F, Pérez N. Long-term disability of class A patients with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope* 2007;117:1474-81.
60. Pérez N, Martín E, Zubieta JL, Romero MD, García-Tapia R. Benign Paroxysmal Positional vertigo in patients with Ménière's disease treated with intratympanic gentamycin. *Laryngoscope* 2002;112:1104-9.
61. Dallan I, Bruschini L, Nacci A, Bignami M, Casani AP. Drop attack and vertical vertigo after tramstympanic gentamicin: diagnosis and management. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2005;25:370-3.
62. Kentala E, Havia M, Pyykkö I. Short-lasting drop attacks in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:526-30.
63. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery J, Berline KI. Ménière's disease: Prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol* 2006;27:355-61.
64. Sección de Otoneurología de la SEORL. Síndrome vestibular bilateral. Criterios diagnósticos. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001;52:645-8.
65. Tokumasu K, Fujino A, Yoshio S, Hoshino I. Prognosis of Ménière's disease by conservative treatment: Retrospective study on the time course of the disease. *Acta Otolaryngol (Stock)* 1995;519:216-8.
66. Havia M, Kentala E. Progression of symptoms of dizziness in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:431-5.
67. Kaplan DM, Marais J, Ogawa T, Kraus M, Rutka J, Bance ML. Does high-frequency pseudo-random rotational chair testing

increase the diagnostic yield of the ENG caloric test in detecting bilateral vestibular loss in the dizzy patient? *Laryngoscope* 2001;111:959-63.

68. Herdman SJ, Clendaniel RA. Assessment and interventions for the patient with complete vestibular loss. In: Herdman SJ (ed.). *Vestibular Rehabilitation* 3rd. ed. Philadelphia: F.A. Davis Company; 2007. Chap 21.
69. Brown KE, Whitney SL, Wrisley DM, Furman JM. Physical therapy outcomes for persons with bilateral vestibular loss. *Laryngoscope* 2001;111:1812-7.
70. Coker NJ, Coker RR, Jenkins HA, Vicent KR. Psychological profile of patients with Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1355-7.
71. Erlandsson SL, Eriksson-Mangold M, Wiberg A. Ménière's disease: trauma, distress and adaptation studied through focus interview analyses. *Scand Audiol* 1996;25(43):45-56.
72. Beidel DC, Horak FB. Behavior therapy for vestibular rehabilitation. *J Anxiety Disord* 2001;15:121-30.
73. Johansson M, Akerlund D, Larsen HC, Andersson G. Randomised controlled trial of vestibular rehabilitation combined with cognitive-behavioural therapy for dizziness in older people. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:151-6.
74. Zigmon AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361-70.
75. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992;30:473-83.

## 5. TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Constantino Morera Pérez, Carlos de Paula Vernetta, Carlos Cenjor Español

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Ménière (EM) es una afección del oído interno que se manifiesta por síntomas vestibulares y auditivos. En el cuadro clínico predomina el vértigo; sin embargo, los síntomas auditivos son fundamentales para el diagnóstico de la EM, y así, en la tríada sintomática clásica del vértigo de Ménière (vértigos, acúfenos e hipoacusia), dos de ellos son auditivos. Son el síntoma de inicio de la enfermedad en casi un tercio de los casos, suelen acompañar a las crisis vertiginosas en las fases agudas de la EM y también se manifiestan en las intercrisis, sobre todo en los casos avanzados, en los que aparecen las hipoacusias neurosensoriales irreversibles.

Por otro lado, la exploración de la función auditiva es fundamental para el diagnóstico y la valoración de la evolución de la EM. La audiometría tonal permite una medida objetiva cuantificable sencilla, rápida y al alcance de cualquier otorrinolaringólogo, por lo que ha sido propuesta como prueba básica para el diagnóstico objetivo de la EM y su estadiaje clínico<sup>1-3</sup>.

Sin embargo, el tratamiento de los síntomas auditivos, y en particular de la hipoacusia, no suelen destacarse en las publicaciones sobre la EM, probablemente porque el vértigo es el síntoma más incapacitante y suele ser el motivo por el que el paciente acude a la consulta.

La EM suele ser unilateral y sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes presentan una afectación bilateral; habitualmente, la forma de presentación no es simultánea. Por ello, la hipoacusia se manifiesta predominantemente de forma unilateral<sup>4</sup>.

Los síntomas auditivos se pueden manifestar durante las crisis vertiginosas en forma de hipoacusia de transmisión transitoria y en las intercrisis en las que aparece una hipoacusia neurosensorial con deterioro progresivo de los umbrales auditivos.

### TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS AUDITIVOS EN LAS CRISIS DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Los síntomas auditivos son la forma de inicio más frecuente de la EM con hipoacusia o acúfenos en muchos casos<sup>4,5</sup>. Mancini et al.<sup>5</sup> ordenaron la cronología de los síntomas basada en su duración media de la siguiente forma: vértigo, vértigo postural, hipoacusia, acúfenos, diploacusia, intolerancia al ruido y presión auditiva. En nuestra casuística, sobre 237 pacientes con EM, lo más frecuente fue la aparición simultánea de los tres síntomas (40,5%), seguida de la aparición conjunta de dos síntomas (32,6%); el par más frecuente fue la hipoacusia y el acúfeno, lo que coincide en líneas generales con los resultados de nuestra base de datos de la EM (tabla 1).

Síntomas de inicio de la EM. Hospital Universitario la Fe, Valencia

Tabla 1

Primer síntoma	N	%
Vértigo aislado	31	13,7%
Acúfeno aislado	15	6,6%
Hipoacusia aislada	15	6,6%
Vértigo y acúfenos	19	8,4%
Vértigo e hipoacusia*	10	4,4%
Acúfeno e hipoacusia*	45	19,8%
Los tres síntomas a la vez*	92	40,5%

\* Se consideró la aparición simultánea cuando habían menos de 10 días de separación entre síntomas.

La hipoacusia inicial es de conducción, y habitualmente se manifiesta como sensación de plenitud de oído. Es atribuida al aumento de presión en el canal coclear, que disminuye la movilidad de la platina del estribo y la transmisión de la onda sonora y, como consecuencia, la estimulación de las células ciliadas internas<sup>4,6,7</sup>; ello da lugar a una deformación de la membrana basilar, sobre todo en su porción más ancha, lo que topográficamente corresponde a las frecuencias graves, que son las que se afectan en el inicio de la EM. Sin embargo, otros autores consideran que la pérdida en tonos graves es debida a otras alteraciones cocleares poco conocidas<sup>8</sup>.

Esta hipoacusia acompaña a las crisis y desaparece en las intercrisis. Es demostrable en un 30% de los pacientes con una pérdida media de 11,5 dB, en las frecuencias de 500 a 4.000 Hz, y es más pronunciada en las frecuencias graves<sup>9</sup>. Los acúfenos, en este periodo, son de frecuencias graves y, como sucede con la hipoacusia, desaparecen en las intercrisis.

No existe tratamiento diferenciado de la hipoacusia y los acúfenos en las fases iniciales de la EM, y se basa en tratamientos que tienen como fin disminuir la presión endolinfática y que serán desarrollados en otros capítulos.

### TRATAMIENTO DE LA HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL

La hipoacusia neurosensorial aparece en casos de EM más avanzada. Se considera que es debida a la lesión coclear crónica, provocada por los cambios de presión intralabérintica repetidos en el tiempo<sup>10</sup>.

La hipoacusia afecta habitualmente a un oído y es fluctuante, sobre todo al comienzo de la enfermedad. La hipoacusia neurosensorial en la EM es progresiva y pasa por varias fases:

- Fase inicial. Al comienzo, existe una hipoacusia neurosensorial que afecta las frecuencias graves, de 30 a 50 dB, hasta los 1.000 Hz, y tiende a recuperarse en las intercrisis total o parcialmente.
- Fase intermedia o de estado. En este periodo, la hipoacusia no se recupera totalmente en las intercrisis y,

progresivamente, aparece un deterioro de los umbrales auditivos de las frecuencias graves, con curvas audiométricas de forma «ascendente». En ocasiones puede encontrarse una curva audiométrica en pico sobre los 2.000 Hz, con caída en graves y en agudos, y en algunos casos puede aparecer también una caída de los agudos, que no tiene explicación fisiopatológica conocida.

- Fase avanzada. Conforme avanza la enfermedad, se van dañando las frecuencias agudas y aparecen curvas planas en el audiograma tonal. Es clásica la observación de hipoacusias fluctuantes con deterioro progresivo de los umbrales tonales (figura 1). La hipoacusia puede llegar a ser grave o profunda, pero suele mantener umbrales en la audiometría tonal y rara vez existe cofosis. La hipoacusia en casos avanzados es el síntoma más invalidante, ya que los vértigos tienden a disminuir, con la evolución de la EM.

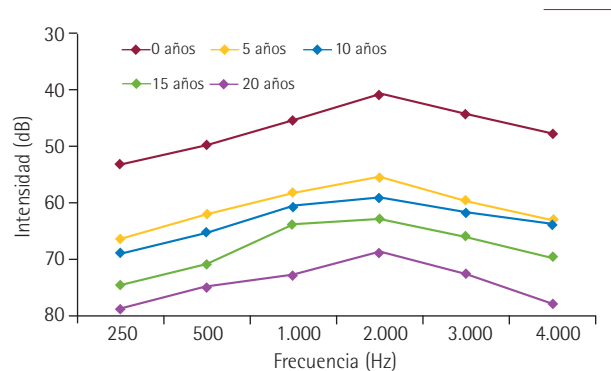


Figura 1 Umbrales tonales. Variaciones con el tiempo de evolución de la enfermedad en las distintas frecuencias.

Entre un 10 y un 30% de los pacientes presentan una EM bilateral, con afectación habitualmente no simultánea. En ellos, la hipoacusia es más pronunciada y el deterioro auditivo es más rápido. Hay autores que defienden que la EM es siempre bilateral, y que lo que varía es el tiempo para manifestarse en el otro oído, y hay estudios que muestran en la EM unilateral un 73% de hipoacusia en el oído contralateral<sup>11</sup>.

No existe tratamiento curativo de la hipoacusia, por lo que los tratamientos utilizados se basan en técnicas de

rehabilitación mediante prótesis auditivas (PA) e implantes cocleares (IC).

### Tratamiento con prótesis auditivas

Las PA pueden ser utilizadas en la EM con los siguientes objetivos: el tratamiento de la hipoacusia, el de los acúfenos o el de ambos.

### Valoración audiológica e indicaciones

La valoración audiológica debe comprender pruebas tonales y verbales. En la determinación de los umbrales audiométricos hay que tener en cuenta las fluctuaciones características de la EM, que afectan sobre todo las frecuencias graves, y la limitada tolerancia a la amplificación por la existencia de reclutamiento, que provoca una disminución del rango dinámico<sup>12,13</sup>.

En pacientes con EM, el audiograma vocal muestra una típica curva en campana, es decir, que la inteligibilidad no mejora al aumentar la intensidad de estimulación<sup>3</sup>. Se caracteriza por una discriminación verbal menor de lo esperable por los resultados de la audiometría tonal. Esto es más manifiesto en las hipoacusias más marcadas y puede acompañarse de distorsión de los sonidos e intolerancia a sonidos intensos.

El candidato ideal es el que presenta una hipoacusia neurosensorial bilateral media o moderada. La adaptación protésica no se recomienda cuando la hipoacusia es inferior a 40 dB o cuando existe una hipoacusia profunda en la audiometría tonal, con escasa comprensión en la audiometría vocal. Sin embargo, aunque la EM suele manifestarse de forma unilateral, hay pacientes con buena audición contralateral que tienen buenos resultados al adaptarse una PA. Por ello, la indicación de la PA en casos de hipoacusias asimétricas debe ser individualizada. En principio, no son recomendables cuando la diferencia en los umbrales tonales de ambos oídos son mayores de 40 dB; sin embargo, pueden ser recomendables en caso de acúfenos marcados o cuando se pretende una mejor discriminación sonora en ruido o mejorar la localización sonora<sup>12</sup>.

### Adaptación protésica

La adaptación de una PA en pacientes con EM presenta muchas dificultades, lo que es atribuible a varios factores que podemos sistematizar de acuerdo con la posible causa de la lesión, como se expresa en la tabla 2.

Dificultades en la adaptación protésica. Causas

Tabla 2

1. Características evolutivas de la enfermedad
  - a. Fluctuaciones de la audición debida a la característica evolución en crisis de la EM
  - b. Deterioro progresivo
  - c. Existencia habitual de hipoacusias asimétricas
2. Lesiones endococleares provocadas por el HE
  - a. Existencia de reclutamiento
  - b. Disminución del rango dinámico
  - c. Fenómenos de distorsión acústica
  - d. Disminución de la comprensión verbal
3. Otros factores
  - a. Hipoacusia en graves con curvas audiométricas ascendentes
  - b. Presencia de acúfenos
  - c. Problemas psicológicos de miedo a las crisis

Los mejores resultados se obtienen en los casos con hipoacusia moderada o grave y estable. Sin embargo, son más los casos en los que aparecen crisis agudas, con fluctuaciones en la audición que dificultan la adaptación. Los resultados de la adaptación protésica en la EM con curvas audiométricas estables e hipoacusias bilaterales son buenos, pero la escasa discriminación verbal y la limitada tolerancia a la amplificación debido al escaso rango dinámico son, entre otros, factores limitantes en la utilización de PA en pacientes con EM<sup>13</sup>.

Habitualmente, cuando se programa un audífono, se hace pensando en que la hipoacusia va a permanecer estable durante un largo periodo de tiempo, lo que no ocurre en la EM. Ello es debido a que las fluctuaciones en la audición características de la EM y el deterioro progresivo de la audición hacen variar las necesidades de amplificación, lo que obliga a revisiones audioprotésicas frecuentes para variar la ganancia de las prótesis. Actualmente se recomienda utilizar prótesis que permitan la utilización de diferentes pro-



gramas de estimulación para adaptarse a las distintas fases de la enfermedad y de la pérdida auditiva<sup>12</sup>.

Los problemas derivados de las lesiones cocleares, como la reducción del rango dinámico, el reclutamiento y los fenómenos de distorsión acústica, dificultan el uso de PA y hacen necesario el uso de prótesis con compresión sonora que impidan sobrepasar los umbrales de discomfort.

Clásicamente, se ha descrito que por lo general la comprensión alcanzada con la PA es menor que la esperable por la audiometría tonal, lo que es atribuido a la lesión coclear provocada por el hidrops endolinfático (HE); sin embargo, hay autores que refieren que esto sucede en una minoría de los pacientes<sup>12</sup>. En consecuencia, es recomendable una valoración individual para valorar la discriminación verbal y realizar una información adecuada de acuerdo con los resultados esperables.

La mayor parte de los pacientes con EM tienen una curva ascendente en audiograma tonal con audición pobre en las frecuencias bajas. Este tipo de lesiones presentan dificultades en la adaptación protésica y falta de motivación del paciente por infravaloración subjetiva de la pérdida auditiva, debido al buen rendimiento del oído en las frecuencias agudas, que tiende a compensar la pérdida en graves, especialmente si el oído contralateral es normal. Por otro lado, la amplificación sólo en graves es difícil, puesto que la amplificación en dichas frecuencias puede enmascarar la audición en el resto de frecuencias y disminuir la discriminación verbal. También la amplificación de estas frecuencias necesita de la utilización de moldes cerrados (sin *venting*), lo que produce molestias por el efecto oclusivo. Por ello, se han realizado adaptaciones con estímulos de banda ancha y sin atenuación de agudos con mejores resultados<sup>13</sup>.

Los acúfenos pueden dificultar la obtención de los resultados audiométricos en la valoración audiológica, pero no condicionan la indicación de la PA y, habitualmente, su uso mejora el acúfeno<sup>14</sup>.

En general, para mejorar los resultados es necesario informar cuidadosamente al paciente de las características de

su pérdida auditiva, de sus posibles fluctuaciones, así como de las expectativas y objetivos de la rehabilitación protésica, que no tiene como fin la curación de la enfermedad, sino paliar las secuelas auditivas de la misma; la prótesis no puede agravar ni desencadenar crisis agudas de su enfermedad.

La mayor parte de los pacientes con EM son casos con afectación unilateral. A pesar de que se ha demostrado que la falta de estimulación bilateral produce una disminución de la comprensión en ruido y la gran dificultad en la localización de los sonidos<sup>15</sup>, muchos especialistas siguen sin recomendar la adaptación de PA en casos de hipoacusias unilaterales, incluso en pacientes que presentan acúfenos en el oído enfermo. Consideramos que los beneficios de la audición bilateral superan a las limitaciones y problemas de la amplificación en los pacientes con EM unilateral, y es recomendable la utilización de PA de forma precoz si es posible.

En los casos de hipoacusia profunda, con escasa discriminación en la audiometría verbal, se debe contemplar la indicación de un IM, como veremos más adelante.

En resumen, podemos concluir que se trata de pacientes con múltiples dificultades de adaptación. La utilización de PA digitales, los micrófonos direccionales para mejorar la comprensión en ruido, la explicación al paciente de las expectativas y el uso de varios programas para pacientes con audición fluctuante son, entre otras, las medidas recomendadas para solucionar los problemas de amplificación en estos pacientes<sup>13-17</sup>.

### Tratamiento con implantes cocleares

Los casos de EM con HNS bilateral graves o profundas susceptibles de implantación coclear son escasos. No obstante, los buenos resultados del IC en el tratamiento de las hipoacusias neurosensoriales y la extensión de sus indicaciones hacen prever el aumento progresivo en el número de pacientes susceptibles de implantación.

Los estudios histológicos iniciales en huesos temporales de pacientes con EM unilateral revelaban de forma sorpren-

dente unos mínimos cambios histológicos en relación con el grado de hipoacusia, que incluían pérdida de células ciliadas del ganglio espiral en la parte apical, así como una reducción del número de terminaciones aferentes en células ciliadas internas y externas, y una reducción del diámetro de los axones comparados con el lado contralateral<sup>18,19</sup>.

Sin embargo, estudios posteriores no encontraron discrepancias entre la población ganglionar entre ambos oídos, a pesar de existir diferencias importantes en la audiometría tonal y en la comprensión vocal en este grupo de pacientes. Estos estudios histológicos muestran lesiones que afectan al ligamento espiral, a las células ciliadas, a las dendritas periféricas y sólo a las células del ganglio espiral más apicales<sup>10,18</sup>.

Con estas evidencias histológicas, hoy en día se considera que la hipoacusia neurosensorial permanente provocada por el HE avanzado está relacionada con degeneración de los elementos sensoriales y otras estructuras endococleares, y no con la pérdida de células ganglionares. En consecuencia, parece indicar que el IC puede estimular los elementos neurales residuales en los pacientes con EM<sup>19</sup>.

Los resultados clínicos también avalan la utilización de IC en la EM. Los estudios sobre los factores predictivos que se realizan correlacionando los resultados del IC coclear con diversos factores, como la edad, la duración de la sordera, la etiología, etc., muestran que en general la causa de la sordera no afecta al resultado, excepto en el caso de la EM, que correlaciona positivamente<sup>18</sup>.

Las indicaciones de IC se han ampliado a casos con hipoacusias neurosensoriales asimétricas, que son la forma de presentación más frecuente en pacientes con EM, puesto que se ha demostrado un mayor beneficio mediante la estimulación bimodal con IC en un oído y PA en el oído contralateral.

Hay que destacar las líneas de investigación clínica que se están dirigiendo al tratamiento de los acúfenos mediante IC, que están basados en la observación clínica de la mejora habitual de los acúfenos en pacientes implantados<sup>19</sup>.

## Indicaciones

En principio, el IC tiene en la EM unas indicaciones generales similares a otras HNS. Las indicaciones que actualmente utilizamos en nuestro programa de IC son las hipoacusias bilaterales graves y profundas, con escaso rendimiento con PA convencionales, con umbrales en audiometría tonal superiores a 70 dB y con una discriminación en la audiometría vocal inferior al 50%. Preferentemente, se tiende a implantar cuando no existen fluctuaciones en la audición, aunque no se trate de una condición necesaria<sup>20,21</sup>.

El IC puede ser útil en hipoacusias neurosensoriales asimétricas, con pérdida profunda en un oído e hipoacusia media o grave contralateral, aunque tengan buen resultado con la PA, especialmente si presenta fluctuaciones importantes en la audición. En efecto, hay pacientes que se benefician del IC en los periodos de pérdida auditiva del mejor oído, momento en que la prótesis no puede utilizarse o da escaso rendimiento. Por otro lado, esta implantación contralateral favorece la adaptación al IC en pacientes que, a la larga, muy probablemente son candidatos a la implantación.

La cirugía vestibular previa, como la cirugía del saco endolinfático y la laberintectomía, no contraindica la intervención ni las neurectomías vestibulares. No obstante, es conveniente un estudio con tomografía axial computarizada de alta resolución y resonancia magnética para comprobar la permeabilidad coclear (figura 2). En ciertos casos, la obtención de potenciales evocados de tronco cerebral, evocados acústicamente a través de estimulación en ventana redonda, son necesarios para verificar una buena conducción del estímulo eléctrico<sup>21</sup>.

## Cirugía y resultados

No hemos observado problemas durante la cirugía en pacientes implantados, relacionados con el aumento de presión endolinfática. Pueden existir vértigos en el posoperatorio inmediato, pero habitualmente poco marcados. Tampoco hemos apreciado variaciones en la evolución de la EM en el seguimiento de los pacientes implantados.

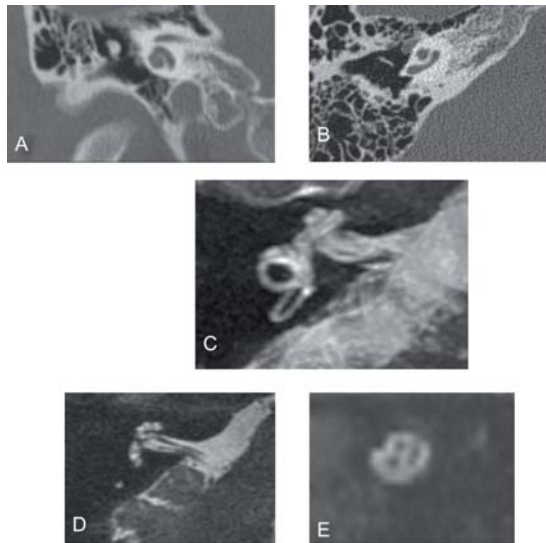


Figura 2  
 Protocolo de imagen. Programa de implantes cocleares (Hospital Universitario la Fe, Valencia). A y B) Tomografía computarizada axial y coronal para valoración de oído medio, de permeabilidad coclear y de las estructuras óseas. C, D y E) Resonancia magnética para valoración de permeabilidad coclear a través de relleno líquido del laberinto (C) y la existencia y la composición del paquete nervioso acústico facial en posición axial (D), y mediante corte perpendicular al conducto auditivo interno (E).

Los resultados tonales en audiometría en campo libre con IC muestran buenos resultados, con recuperación de los umbrales tonales en la audiometría en campo libre con IC.

El rendimiento del IC en pruebas vocales es bueno y la mayor parte los pacientes son capaces de alcanzar una comprensión verbal superior al 70% de la palabra en contexto abierto. Por otro lado, como se ha citado anteriormente, la HNS provocada por la EM es considerada como un factor pronóstico positivo, con mejores resultados que los obtenidos en pacientes con otras etiologías<sup>18</sup>. Ciertos pacientes refieren una disminución del rendimiento del IC (disminución de la comprensión) durante los episodios agudos de la EM.

La hipoacusia puede ser agravada en los tratamientos mediante laberintectomías químicas de la EM por ototoxicidad coclear. Sin embargo, con control adecuado, el riesgo

de provocar hipoacusia con el uso de gentamicina intratimpánica es bajo y, por otro lado, no se han observado variaciones de los resultados en los pacientes con EM sometidos a laberintectomía química<sup>22</sup>.

### TRATAMIENTO DE LOS ACÚFENOS EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Los acúfenos también son comunes en la EM y, en ciertos pacientes, serán premonitorios de una crisis aguda. En casos avanzados, los acúfenos son habituales, siendo débiles en el 38%, moderados en el 32% y graves en el 30% de los pacientes<sup>12</sup>.

En general, el paciente con EM presentará un acúfeno de mayor gravedad que el de otras etiologías<sup>23</sup>, encontrándose habitualmente en un espectro de frecuencias entre 125-250 Hz<sup>24</sup>, a diferencia del resto de los acúfenos, que generalmente se sitúan por encima de los 3.000 Hz<sup>25</sup>. La asociación frecuente con ansiedad y depresión hará que el acúfeno del paciente con EM sea en muchos casos intolerable<sup>26</sup>.

Los tratamientos médicos y quirúrgicos utilizados en la EM tienen habitualmente el objetivo de controlar las crisis vertiginosas, con el riesgo acumulado de aumentar la intensidad del acúfeno y el grado de sordera. La gentamicina intratimpánica en el tratamiento del acúfeno ha presentado resultados variables. Autores como Atlas y Parmes<sup>27</sup>, y Silverstein et al.<sup>28</sup> consiguieron una mejoría del acúfeno, pero es de todos conocido que, debido al potencial riesgo de afectación de la función coclear<sup>29</sup>, su uso debe ser bien valorado. Scharf et al.<sup>30</sup> y Baguley et al.<sup>31</sup> demostraron con test psicoacústicos que el grado de gravedad del acúfeno permanecía estable o disminuía después de la sección del nervio vestibular. Otras técnicas quirúrgicas, como la laberintectomía o la descompresión del saco endolinfático, mejoraron el acúfeno en diversos estudios retrospectivos. El efecto de la corticoterapia sobre el acúfeno puede ser útil en el 40% de los enfermos con descompensación de su hidrops coclear<sup>32</sup>. Dietas restrictivas en sodio (<1.500 mg/día), al igual que la administración de diuréticos, no han aportado resultados sobre el control del acúfeno.

El uso de enmascaradores de baja frecuencia, así como el uso de PA, puede ser útil para disminuir la sensación de tinnitus. Asimismo, es importante incrementar progresivamente el tiempo de utilización de los mismos y mejorar los sistemas de compresión, ganancia o *venting*, y el manejo de las fluctuaciones del umbral aparecidas en la EM. Como habitualmente existe hipoacusia, se utilizan PA convencionales que, al tiempo, servirán de tratamiento de la pérdida auditiva. El audífono provoca un incremento de sensación acústica que enmascara en muchos casos la percepción del acúfeno. Generalmente, cuando un paciente con EM mejora de sus cuadros vertiginosos, empeora de su acúfeno al focalizar su atención en el mismo<sup>33</sup>.

Los tratamientos dirigidos a la habituación al acúfeno (TRT) de la EM mejoran el estado del paciente, reduciendo los niveles de intensidad e incapacidad. La individualización del consejo terapéutico y el control exhaustivo de la adaptación protésica serán fundamentales para la obtención de resultados satisfactorios<sup>34</sup>. La mejoría a largo plazo de más del 65% de los pacientes tratados con TRT

no ha sido demostrada con ningún otro tratamiento del acúfeno en la EM<sup>34</sup>.

En aquellos pacientes con EM bilateral e hipoacusia neurosensorial bilateral de grado grave-profundo, se ha observado mejoría clínica del acúfeno tras la implantación coclear<sup>19,21</sup>.

El uso de medicación para controlar la ansiedad y la depresión, frecuentemente asociadas al tinnitus de la EM, puede llegar a controlar la reacción psicoemocional provocada por la enfermedad y el acúfeno<sup>35</sup>. En aquellos pacientes con alto componente de estrés asociado, una terapia de relajación muscular, higiene del sueño, así como técnicas de *biofeedback* para disminuir la actividad simpática crónica, pueden ser necesarias.

Podemos concluir que el manejo del acúfeno en la EM es complejo, siendo actualmente la combinación de la TRT, junto con la correcta adaptación de las PA, el tratamiento más adecuado. Probablemente, el futuro cercano reserva un papel determinante al IC para la mejoría clínica de los pacientes con EM avanzada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Committee on Hearing and Equilibrium. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Ménière's disease. *Head and Neck Surgery* 1995;3:181-5.
2. Faus J, Morera C, Perolada JM. Tratamiento audiotprotésico de la hipoacusia y los acúfenos en la enfermedad de Ménière. *Ver y oír* 1996;6:361-5.
3. Pérez-Fernández N, Pérez-Garrigues H, Antolí-Candela F, García-Ibáñez E. Enfermedad de Ménière: Criterios diagnósticos, criterios para establecer estadios y normas para la evaluación de tratamientos. Revisión bibliográfica y actualización. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002;53:621-6.
4. Ralli G, Celestino D, Fabbriatore M, Lambertí A. Initial symptoms in Ménière's disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1995;15(1):9-14.
5. Mancini F, Catalani M, Carru M, Monti B. History of Ménière's disease and its clinical presentation. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):565-80.
6. Bouccara D, Ferrary E, El Garem H, Couloigner V, Coudert C, Sterkers O. Inner ear pressure in Ménière's disease and fluctuating hearing loss determined by tympanic membrane displacement analysis. *Audiology* 1998;37(5):255-61.
7. Hof-Duin NJ, Wit HP. Evaluation of low-frequency biasing as a diagnostic tool in Ménière's patients. *Hear Res* 2007;231(1-2):84-9.
8. Muchnik C, Hildesheimer M, Rubinstein M, Arenberg IK. Low frequency air-bone gap in Ménière's disease without middle ear pathology. A preliminary report. *Am J Otol* 1989;10(1):1-4.
9. Don M, Kwong B, Tanaka C. A diagnostic test for Ménière's Disease and Cochlear Hydrops: impaired high-pass noise masking of auditory brainstem responses. *Otol Neurotol* 2005;26(4):711-22.
10. Vasama JP, Linthicum FH. Ménière's disease and endolymphatic hydrops without Ménière's symptoms: Temporal bone histopathology *Acta oto-laryngologica* 1999;119(3):297-301.
11. Greven AJ, Oosterveld WJ. The contralateral ear in Ménière disease. *Arch Otolaryngol* 1975;101(10):608-12.
12. Valente M, Mispagel K, Valente LM, Hullar T. Problems and solutions for fitting amplification to patients with Ménière's disease. *J Am Acad Audiol* 2006;17(1):6-15.
13. Hood JD. Audiological considerations in Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1980;42(1-2):77-90.
14. Johnson EW, House J. Ménière's disease: clinical course, auditory findings, and hearing aid fitting. *J Am Aud Soc* 1979;5(2):76-83.
15. Morera C, Manrique M, Ramos A, García-Ibáñez L, Cavalle L, Huarte A, et al. Advantages of binaural hearing provided through bimodal stimulation via a cochlear implant and a conventional hearing aid: A 6-month comparative study. *Acta Oto-Laryngologica* 2005;125:596-606.
16. Ricketts T, Henry P, Gnewikow D. Full time directional versus user selectable microphone modes in hearing aids. *Ear Hear* 2003;24(5):424-39.
17. Matthew NG, Niparko JK, Tager GT. Inner ear pathology in severe to profound sensorineural hearing loss. In: Niparko JK et al. (ed.). *Cochlear implants. Principles and practices*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 57-87.
18. Semaan MT, Alagramam KN, Megerian CA. The basic science of Ménière's disease and endolymphatic hydrops *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(5):301-7.
19. Clark G. Speech perception with cochlear implants. In: Clark G (ed.). *Cochlear implants. Fundamentals and applications*. New York: Springer-Verlag; 2003. p. 724-43.
20. Krause E, Louza JP, Wechtenbruch J, Hempel JM, Rader T, Garkov R. Incidence and quality of vertigo symptoms after cochlear implantation. *J Laryngol Otol* 2008;4:1-5.
21. Lustig LR, Yeagle J, Niparko JK, Minor LB. Cochlear implantation in patients with bilateral Ménière's syndrome. *Otol Neurotol* 2003;24(3):397-403.
22. Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113(5):815-20.
23. Stouffer JL, Tyler RS. Characterisation of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord* 1990;55:439-53.
24. Douek E, Reid J. The diagnostic value of tinnitus pitch. *J Laryngol Otol* 1968;82:1029-42.
25. Tyler RS. Psychoacoustical measurement. In: Tyler RS. *Tinnitus Handbook*. San Diego: Singular; 2000. p. 149-80.
26. Erlandsson SI, Eriksson-Mangold M, Wiberg A. Ménière's disease: trauma, distress and adaptation studied through focus interview analyses. *Scand Audiol Suppl* 1996;43:45-56.
27. Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Ménière's disease. *Am J Otol* 1999;20(3):357-63.
28. Silverstein H, Arruda J, Rosenberg SI, et al. Direct round window membrane application of gentamicin in the treatment of Ménières Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;5:649-55.
29. Berryhill WE, Graham MD, et al. Chemical and Physical labyrinthectomy for Ménière's Disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(3):675-82.
30. Scharf B, Magnan J, Chays A. On the role of the olivocochlear bundle in hearing: 16 case studies. *Hear Res* 1997;103:101-22.
31. Baguley DM, Axon P, Winter IM, et al. The effect of vestibular nerve section upon tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002;27:219-26.

32. Herraiz C, Hernández J, Toledano A. Corticoid therapy for tinnitus patients. En: Patuzzi R (ed.). Proceedings of the VII International tinnitus seminar. Perth, Australia; 2002:86-88.
33. Vernon J, Johnson R, Scheuning A. The characteristics and natural history of tinnitus in Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:611-9.
34. Herraiz C, Plaza F, De los Santos G. Terapia de reentrenamiento (TRT) en el acúfeno de la enfermedad de Ménière. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006;57:96-100.
35. Svedlund J, Zoger S, Holgers KM. The Hospital anxiety and depression scale as an instrument in tinnitus. In: Patuzzi R (ed.). Proceedings of the VII International tinnitus seminar. Perth: University of Western Australia; 2002:243-6.



## 6. TRATAMIENTO ALTERNATIVO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Crisanto Castro Vilas, Carlos Frade González

### INTRODUCCIÓN

La medicina alternativa y complementaria puede definirse como un conjunto de métodos dirigidos a mantener y equilibrar la salud que, en la actualidad, no se consideran parte de la Medicina convencional. En 1992, la Oficina de Medicina Alternativa, dependiente del Instituto Nacional de Salud de EE. UU., agrupó las diversas técnicas de medicina alternativa y complementaria en siete categorías<sup>1</sup>. En este tipo de medicina se incluyen: formas de tratamiento de la medicina tradicional china (acupuntura, hierbas medicinales, etc.), medicina ayurvédica, homeopatía, terapias con plantas (fitoterapia, terapia floral, etc.), terapias estructurales o manuales (osteopatía, quiropraxia, masaje, etc.), terapias nutricionales (dietoterapia, oligoterapia, etc.), tai chi, yoga, biorretroalimentación, terapias reguladoras del estado emocional (meditación, reiki, etc.), naturopatía y terapias físicas (hidroterapia, ejercicios, etc.)<sup>2-4</sup>.

Si bien el empleo de algunas terapias alternativas es millenario en diversos países orientales, el interés por estas formas de tratamiento ha aumentado, en gran medida, en muchos países occidentales durante las últimas décadas. En una amplia revisión realizada por Barnes et al.<sup>5</sup>, se encontró que el 62% de los norteamericanos habían utilizado algún tipo de tratamiento alternativo en el último año previo a la realización del estudio. Otro trabajo, llevado a cabo en la Comunidad de Madrid, refleja que el 64% de la población estudiada había recurrido a las medicinas alternativas<sup>6</sup>.

Una de las principales causas que conducen al incremento en la utilización de la medicina alternativa es la insatisfacción de los pacientes con los procedimientos diagnósticos

y terapéuticos de la medicina convencional, especialmente para padecimientos crónicos<sup>7</sup>.

La creciente popularidad de las terapias alternativas demanda que los médicos que practican medicina convencional conozcan, además de su utilidad terapéutica, sus posibles efectos adversos, ya que, aunque los pacientes (y la población en general) tienden a creer que lo «natural» es equivalente a «seguro», naturaleza y seguridad no son sinónimos. Así, por ejemplo, algunas sustancias usadas en fitoterapia, como el ginkgo biloba o el jengibre, tienen efectos antiplaquetarios y pueden originar trastornos hemorrágicos<sup>3</sup>.

El auge que ha adquirido la medicina alternativa en las últimas décadas ha sido tal que algunos autores ya hablan de una medicina integrativa, que consiste en la unión paulatina de la medicina convencional con la alternativa; asimismo, señalan que esta unión debe practicarse sin prisa, pero sin pausa<sup>8,9</sup>.

La Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello no son ajenas a la popularidad adquirida por la medicina alternativa, y cada vez son más los pacientes que buscan ayuda en ella, sobre todo para padecimientos crónicos como la enfermedad de Ménière (EM), en los que la medicina convencional no es totalmente efectiva. Por ello, como señala Krouse<sup>1</sup>, es importante que los otorrinolaringólogos conozcan esta tendencia y trabajen en la evaluación de la eficacia y la seguridad de este tipo de tratamientos, con el fin de integrar en la práctica clínica aquellas terapias alternativas que sean beneficiosas para los pacientes.

Existen algunos trabajos donde se analiza el papel de la medicina alternativa en Otorrinolaringología<sup>3,8,10</sup>. En un estu-



dio realizado por Shakeel et al.<sup>11</sup> en pacientes de Otorrinolaringología pediátrica, encontraron que el 29% de dichos pacientes habían sido tratados con algún tipo de terapia alternativa. Asimismo, han sido publicados algunos estudios en los que se revisa la utilidad de diferentes tipos de tratamiento alternativo en la EM<sup>12-16</sup>. Sen y Papesch<sup>16</sup> llevaron a cabo una amplia revisión acerca de la evidencia existente para utilizar la medicina alternativa y complementaria en la mencionada enfermedad. Dichos autores señalan que los estudios controlados y aleatorizados sobre este tipo de medicina para la EM son escasos y que la mayoría de tratamientos están basados en la publicación de casos aislados o en la observación de series de casos. Además, refieren que la mayoría de las terapias alternativas utilizadas están más dirigidas al tratamiento sintomático del vértigo o acúfeno que a la enfermedad en su conjunto.

### TERAPIAS ALTERNATIVAS UTILIZADAS EN LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Entre los tratamientos alternativos utilizados en la EM se encuentran: terapias nutricionales, fitoterapia, homeopatía, acupuntura, terapias estructurales o manuales, terapias que reducen el estrés, medicina ayurvédica, tai chi y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea.

#### Terapias nutricionales

Diversos cambios dietéticos pueden ser de ayuda en pacientes con EM. Así, la restricción de sal, cafeína y alcohol es una recomendación que se realiza habitualmente<sup>4,13-15,17</sup>. Algunos autores sugieren que una dieta baja en sal puede ayudar a reducir o estabilizar los síntomas de esta enfermedad<sup>15</sup>. Sin embargo, mientras que unos pacientes refieren una fuerte correlación entre la ingestión de sal y la aparición de síntomas, otros no encuentran dicha correlación<sup>13</sup>.

Aunque no está científicamente probado y no existen datos publicados que soporten una asociación directa con la EM, se considera que la ingesta de cafeína o alcohol aumenta la frecuencia de los ataques de esta enfermedad. No obstante, mientras que en algunos pacientes la ingestión

de estas sustancias resulta muy perjudicial, otros no refieren un aumento de los síntomas<sup>13,15</sup>.

Un estudio publicado por Kawahara et al.<sup>18</sup> señala que el incremento en la ingesta diaria de agua resulta beneficiosa en pacientes con EM. Sin embargo, los mismos autores indican que son necesarias futuras investigaciones, con un elevado número de pacientes, que confirmen sus resultados.

Algunos pacientes con EM padecen hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia o diabetes. La corrección de estas alteraciones utilizando una dieta apropiada puede reducir los síntomas de dicha enfermedad<sup>19</sup>.

Se ha señalado que varios suplementos dietéticos que contienen bioflavonoides y lipoflavonoides tienen un efecto terapéutico beneficioso en pacientes con EM<sup>3,13,15,17</sup>. También se ha indicado que los suplementos de fluoruro sódico, carbonato de calcio y vitamina D pueden mejorar los síntomas en aquellos casos en los que esta enfermedad se asocia con otosclerosis<sup>19</sup>. Otros suplementos recomendados incluyen vitaminas del complejo B, vitamina C y zinc<sup>14</sup>. Sin embargo, los datos que soportan el empleo de suplementos dietéticos en el tratamiento de la EM son débiles y, como refieren algunos autores<sup>17</sup>, no debería aceptarse el hecho de que esta enfermedad asiente sobre una deficiencia dietética.

#### Fitoterapia

La fitoterapia puede definirse como un método de tratamiento que utiliza plantas medicinales o sus derivados para curar enfermedades. Estas plantas producen moléculas con actividad farmacológica, denominados principios activos, que son los que les proporcionan su capacidad terapéutica. Dichos principios activos terapéuticos pueden estar distribuidos por toda la planta o localizarse en una parte determinada de la misma (hojas, tallos, flores, etc.)<sup>20</sup>.

Las plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la EM incluyen: ginkgo biloba, jengibre, vinca menor, valeriana, muérdago, sésamo y cimífuga negra<sup>16,21</sup>.

El extracto de hojas del **ginkgo biloba** es uno de los fitofármacos más utilizados en el mundo. Contiene diferentes principios activos y tiene diversos efectos farmacológicos, tales como neuroprotector, vasodilatador periférico, protector capilar, antiagregante plaquetario y diurético; algunos de los cuales podrían resultar beneficiosos en pacientes con EM. Sin embargo, no hemos encontrado estudios específicos que confirmen la utilidad terapéutica de ginkgo biloba en dichos pacientes. Algunas publicaciones sugieren que este fitofármaco es de utilidad en pacientes con acúfenos<sup>22,23</sup>. Sin embargo, otros estudios han concluido que no era efectivo para el tratamiento de dichos pacientes<sup>24,25</sup>.

El principio activo del **jengibre (Zingiber officinale)** es el gingerol; éste, entre otros, tiene un conocido efecto antiemético, por lo que puede resultar beneficioso en pacientes con EM<sup>3,16</sup>.

El extracto de hojas de la **vinca menor** contienen diversos principios activos, entre los que se encuentran alcaloides como la vincamina, los cuales tienen varias acciones farmacológicas, como simpaticolítica, vasodilatadora cerebral y coronaria, hipotensora y protectora vascular. Se ha referido que el efecto benéfico de la vinpocetina (un derivado de la vincamina) en la EM podría estar relacionado con su acción sobre la rigidez de los glóbulos rojos y la vasodilatación cerebral que origina<sup>16</sup>.

Los extractos de la **Valeriana officinalis** son usados en fitoterapia por sus efectos sedativos, hipnóticos, tranquilizadores y anticonvulsivantes. Muchos de estos efectos están relacionados con una activación de los receptores GABA<sup>26</sup>. Debido a que algunos de los efectos terapéuticos de los extractos de la valeriana son similares a los de las benzodiazepinas, su empleo puede ser de utilidad en pacientes con vértigo<sup>9,16</sup>.

Se ha señalado que, por sus propiedades hipotensoras, el **muérdago** mejora los síntomas de la EM, especialmente los acúfenos<sup>21</sup>. También se ha referido que las semillas de **sésamo** y la tintura de **cimífuga negra** ayudan a reducir los acúfenos, por lo que estarían indicados en pacientes con EM<sup>21</sup>.

Por su parte, Wang Jian<sup>27</sup> ha publicado una fórmula en la que se asocian varias sustancias fitoterápicas, y señala que es efectiva en pacientes con EM. En dicha formulación se utilizan:

- Wolfiporia extensa (*Poria cocos*): 20 g.
- Atractylodes: 15 g.
- Canela en rama: 20 g.
- Alisma: 12 g.
- Polyporus: 12 g.

Además, en pacientes con náuseas y vómitos se añade jengibre fresco (10 g) y pinellia (12 g), y en pacientes que adicionalmente tienen palpitations y ansiedad se añade cúrcuma (15 g) y uncaria (15 g). Las sustancias se preparan en decocción y se administran divididas en tres dosis al día.

Los 60 pacientes con EM, estudiados por Wang Jian, presentaron un alivio de sus síntomas tras un periodo de tratamiento de entre 2 y 45 días, y 52 de dichos pacientes no volvieron a presentar ataques de la enfermedad durante más de un año de seguimiento.

Sin embargo, como ponen de manifiesto Sen y Papesch<sup>16</sup>, en la actualidad, la evidencia existente sobre la efectividad de la fitoterapia para la EM es baja y, aunque algunos estudios han encontrado respuestas favorables, son necesarias más investigaciones para determinar el grado de utilidad de este tipo de tratamiento.

### Homeopatía

La homeopatía es un método terapéutico basado en varios principios establecidos por Christian Samuel Hahnemann a finales del siglo XVIII y principios del XIX. Uno de dichos principios establece que las mismas sustancias que originan los síntomas pueden curarlos si se administran a dosis muy bajas. Asimismo, publicó la llamada Ley de la Similitud, la cual consta de tres proposiciones básicas: 1) toda sustancia activa provoca en la persona sana y sensible unos síntomas característicos de dicha sustancia; 2) todo enfermo tiene unos síntomas característicos de dicha enfermedad; 3) la curación (reconocida por la desaparición de los síntomas) puede obtenerse prescribiendo, a dosis muy débiles, la sus-

tancia cuyos efectos en el individuo sano son parecidos a los síntomas que presenta el enfermo<sup>28,29</sup>.

La homeopatía aplica la Ley de la Similitud usando las sustancias medicamentosas en disoluciones infinitesimales. Las concentraciones se expresan en CH (centesimal de Hahnemann) o DH (decimal de Hahnemann). Así, por ejemplo, 5 CH equivalen a 1/100 elevado a 5 (una parte de la sustancia diluida en 100 elevado a 5 partes del disolvente).

Las sustancias utilizadas en homeopatía para el tratamiento del vértigo de distinta etiología incluyen: *Conium maculatum*, *Cocculus indicus*, *Ambra grisea*, *Petroleum*, ácido salicílico y *Chenopodium quinoa*<sup>16</sup>.

Algunos trabajos publicados indican que el tratamiento homeopático con *Chenopodium quinoa*<sup>30</sup> y ácido salicílico<sup>31</sup> alivian los síntomas en pacientes con EM, mientras que varios estudios han concluido que el preparado homeopático Vertigoheel® es eficaz para el tratamiento de pacientes con vértigo de diferente etiología, incluyendo la EM<sup>32-36</sup>. Los ingredientes primarios de Vertigoheel® son *Cocculus indicus*, *Conium maculatum*, *Ambra grisea* y *Petroleum*. La acción terapéutica del *Cocculus indicus* en pacientes con vértigo y desequilibrio podría estar mediada por sus efectos sobre los receptores GABA<sup>3,16</sup>. También se ha observado que Vertigoheel® origina cambios en la microcirculación sanguínea y que estos cambios se asocian con una reducción de los vértigos<sup>37</sup>.

Un estudio comparativo, a doble ciego, mostró que Vertigoheel® era tan efectivo como la betahistina en el tratamiento de pacientes con vértigos de causa diversa y que ambos tipos de tratamiento reducen la intensidad, la duración y la frecuencia de las crisis de vértigo<sup>33</sup>. En otro estudio, Wolschner et al.<sup>34</sup> compararon la eficacia del Vertigoheel® con el dimenhidranato en el tratamiento de 774 pacientes con vértigo de origen vestibular y no vestibular. Ambos tipos de tratamiento produjeron una significativa disminución de los síntomas y su eficacia terapéutica fue similar. También señalan que la tolerabilidad de ambas medicaciones era muy buena o buena en más del 98% de los casos. Estos autores concluyen que Vertigoheel® es una opción de tratamiento efectiva y segura para los vértigos de

causa variable, y que su efecto terapéutico es equivalente a las medicaciones que contienen dimenhidranato. Asimismo, se ha comparado la eficacia y la tolerabilidad del Vertigoheel® con el ginkgo biloba en pacientes de edad avanzada con vértigo asociado a arteriosclerosis<sup>35</sup>. Los resultados de este estudio señalan que ambos tipos de tratamiento mejoran los vértigos en estos pacientes y que su efectividad y tolerancia son equivalentes. Los resultados de estas investigaciones acerca de la efectividad y la tolerancia del Vertigoheel®, en comparación con betahistina, dimenhidranato y ginkgo biloba, fueron confirmados por un metaanálisis realizado por Schneider et al.<sup>36</sup>.

Si bien la mayoría de las investigaciones publicadas sobre la acción terapéutica de los preparados homeopáticos en pacientes con vértigo no están realizadas exclusivamente en pacientes con EM, sus resultados sugieren que la homeopatía podría ser una terapia eficaz en esta enfermedad.

### Acupuntura

La acupuntura es un método terapéutico que trata de restablecer y equilibrar la energía del organismo estimulando con agujas determinados puntos de la piel<sup>38</sup>. Es una de las terapias más conocidas de la medicina china tradicional y su origen se remonta a más de 3.000 años.

Según la medicina china tradicional, en el cuerpo humano (también en el de los animales) existe un sistema de conductos, relacionados con los principales órganos y funciones del organismo, que transporta la energía vital (el Chi) por todo su recorrido. Los conductos por donde circula la energía se denominan meridianos y presentan ramificaciones que se distribuyen por todo el cuerpo. Sobre su recorrido existen determinados puntos (puntos de acupuntura). Actuando sobre estos puntos se influye directamente sobre el flujo de energía por los meridianos para recuperar y mantener el equilibrio energético que caracteriza a las personas sanas<sup>38</sup>.

La acupuntura es utilizada para el tratamiento de múltiples enfermedades, incluyendo diversos trastornos otorrinolaringológicos, entre los que se encuentra la EM<sup>39</sup>. En esta en-

fermedad, los principales puntos de acupuntura utilizados se encuentran en el área del oído.

Si bien no existen estudios controlados y aleatorizados que permiten valorar adecuadamente la utilidad de la acupuntura para el tratamiento de la EM, algunos trabajos publicados indican que puede ser una terapia efectiva. Steinberger y Pansini<sup>40</sup> publicaron un estudio sobre 34 pacientes con EM tratados con acupuntura, consiguiendo un control de los síntomas en todos los casos. Otro trabajo, publicado por Xu y Ge<sup>41</sup>, muestra que la acupuntura es efectiva en el 93,4% de los pacientes. Por su parte, Yang<sup>42</sup> también obtiene un resultado satisfactorio en 189 pacientes con EM tratados con acupuntura. Sin embargo, algunos trabajos señalan que, aunque la acupuntura puede aliviar el vértigo en muchos pacientes, los síntomas recurren cuando deja de aplicarse el tratamiento<sup>43</sup>, y otras investigaciones ponen de manifiesto que la acupuntura no es efectiva en el tratamiento de los pacientes con acúfenos<sup>44</sup>.

De acuerdo con los estudios revisados, la acupuntura puede ser un tratamiento efectivo en pacientes con EM, pero son necesarias investigaciones más consistentes, que aporten datos sólidos acerca de la utilidad de este tipo de tratamiento en dichos pacientes.

### Terapias estructurales o manuales

Las terapias estructurales o manuales son una forma de tratamiento de diversas enfermedades mediante la manipulación de diferentes partes del cuerpo. En este grupo de terapias se pueden incluir la osteopatía, la quiropraxia, el masaje terapéutico, el drenaje linfático manual, el masaje chino tui-nai y el shiatsu.

Algunos autores encontraron que los pacientes con EM presentaban alteraciones de la columna vertebral cervical y craneomandibulares, con una mayor prevalencia que el grupo control<sup>45,46</sup>, y se ha señalado una clara asociación entre estos trastornos cérvico-craneales y la EM<sup>47</sup>.

Varias publicaciones refieren que el tratamiento físico de las alteraciones vertebro-cervicales y cráneo-mandibulares me-

jora los síntomas en muchos pacientes con EM<sup>47-49</sup>. También se ha sugerido que la relajación de los músculos del cuello, inducida por la quiropraxia, mejora el aporte sanguíneo al oído en pacientes con EM<sup>50</sup>. En una investigación realizada por Adamek et al.<sup>51</sup>, se llegó a la conclusión de que la osteopatía mejora los síntomas de la EM y que es un método complementario a los tratamientos convencionales de esta enfermedad.

Si bien las terapias manuales pueden aliviar la tensión muscular y el estrés, y resultar beneficiosas en el tratamiento de muchos pacientes con EM que presentan trastornos cráneo-mandibulares o de la columna cervical, son necesarias más investigaciones que señalen la verdadera utilidad de estos tratamientos en dicha enfermedad.

### Terapias que reducen el estrés

Varios estudios señalan que el estrés puede ser un factor que empeore los síntomas y precipite las crisis de vértigo en pacientes con EM<sup>52,53</sup>. Por ello, se ha sugerido que algunas técnicas, como el consejo psicológico, la hipnoterapia, el yoga, la meditación o la biorretroalimentación, y otros tipos de tratamiento que reducen el estrés podrían resultar beneficiosos en dichos pacientes<sup>14-16</sup>. Sin embargo, aunque dichas terapias pueden ser de utilidad, no existe una evidencia científica que soporte su empleo en la EM<sup>16</sup>.

### Medicina ayurvédica (ayurveda)

El ayurveda es un sistema natural de medicina que se originó en la India hace miles de años. Según la filosofía ayurvédica, la salud depende de un perfecto equilibrio entre el cuerpo y la mente de las personas y del universo que las rodea. Por ello, el ayurveda actúa sobre el estilo de vida y utiliza terapias naturales dirigidas a recuperar y mantener dicho equilibrio. Además de intervenir sobre la dieta, estilo de vida y hábitos de las personas, la medicina ayurvédica utiliza hierbas, minerales, yoga, meditación, masajes y otras terapias para recuperar y mantener la salud<sup>54-57</sup>.

No hemos encontrado publicaciones específicas referentes al tratamiento de la EM con el ayurveda. Existe algún

remedio, preparado con semillas de amapola y cilantro, que se utiliza para el tratamiento de los vértigos<sup>58</sup>, y se ha señalado que una infusión preparada con una mezcla de consuelda, canela y manzanilla, así como realizar masajes suaves sobre la mastoides con aceite de sésamo caliente y la aplicación de gotas de aceite de ajo en el oído, puede ser de utilidad para aliviar los acúfenos en pacientes con EM<sup>59</sup>.

### Tai chi

El tai chi es un tipo de ejercicio tradicional chino, fundamentado en las artes marciales. Se basa en la respiración diafragmática profunda, en la relajación y en una serie de continuos movimientos, lentos y armoniosos, que promueven la circulación de la energía por todo el organismo con el objetivo de conseguir el equilibrio y el bienestar general de la persona<sup>60</sup>.

Algunas publicaciones refieren que la práctica del tai chi mejora el equilibrio en personas de edad avanzada<sup>61,62</sup>, y otro estudio, realizado por Hain et al.<sup>63</sup>, concluye que este tipo de ejercicio es de utilidad en el tratamiento de pacientes con vértigo de diferente etiología. Sin embargo, en una amplia revisión, realizada por Wayne et al.<sup>64</sup>, se llega a la conclusión de que, por el momento, existen pocos datos que indiquen que la práctica del tai chi mejora las limitaciones funcionales y la calidad de vida en pacientes con vestibulopatía periférica. No obstante, estos mismos autores refieren que existen razones para llevar a cabo futuras investigaciones acerca de la utilidad del tai chi en pacien-

tes con vestibulopatías, y señalan que, entre dichas razones, se encuentran el resultar beneficioso en pacientes con trastornos del equilibrio de origen no vestibular y el tratarse de una técnica segura.

### Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea es una forma de terapia en la que se aplican corrientes eléctricas suaves a determinadas áreas de la piel.

Algunos estudios refieren que esta técnica es de utilidad para el tratamiento de los acúfenos en pacientes con EM<sup>65,66</sup>, y se ha sugerido que origina un aumento del aporte sanguíneo al oído interno<sup>67</sup>.

### REFLEXIÓN FINAL

El tratamiento de la EM es un terreno todavía no totalmente acotado. La variabilidad en la respuesta individual a las distintas terapias utilizadas en la actualidad abre un amplio abanico de posibilidades en el empleo de tratamientos diferentes a los convencionales. Diversas terapias alternativas pueden ser de utilidad para aliviar los síntomas de los pacientes con dicha enfermedad. Por ello, la medicina alternativa no debería ser una opción desdeñada por los otorrinolaringólogos, ya que todo aquello que pueda contribuir a mejorar la situación clínica y la calidad de vida de estos pacientes debe ser incorporado al arsenal terapéutico del que se dispone en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Krouse JH. Alternative and complementary therapies. An agenda for Otolaryngology. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:1199-200.
2. Guía práctica de las medicinas alternativas. 1st ed. Barcelona: Plaza Et Janés Editores; 2000. p. 7.
3. Asher B, Seidman M, Snyderman C. Complementary and alternative medicine in Otolaryngology. Laryngoscope 2001;111:1383-9.
4. Treatment of Ménière's disease. Disponible en: <http://www.Menieres.org.au/treatment.htm>.
5. Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002. Adv Data 2004;343:1-19.
6. Reoyo A, Muñoz G, Murria M, Nogales E, Ortega I. Utilización de medicinas alternativas en la Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.medicinageneral.org/revista\\_82/pdf/82\\_87.pdf](http://www.medicinageneral.org/revista_82/pdf/82_87.pdf).
7. Astin JA. Why patients use alternative medicine: results of a national study. JAMA 1998;279:1548-53.
8. Montes de Oca D, Montes de Oca E. Otorrinolaringología y medicina alternativa. An ORL Mex 2005;50:112-7.
9. Weil A. The significance of integrative medicine for the future of medical education. AM J Med 2000;108:441-3.
10. Ho T. Complementary and alternative medicine in otolaryngology. Disponible en: [http://www.bcm.edu/oto/grand/04\\_27\\_06.htm](http://www.bcm.edu/oto/grand/04_27_06.htm).
11. Shakeel M, Little S, Bruce J, Ah-See K. Use of complementary and alternative medicine in pediatric otolaryngology patients attending a tertiary hospital in the UK. Int J Pediatr Otorinolaryngol 2007;71:1725-30.
12. Hain T. Alternative treatments for Ménière's disease and treatments not used in the USA but possibly effective. Disponible en: [http://www.tchain.com/otoneurology/disorders/Menieres/men\\_alt.html](http://www.tchain.com/otoneurology/disorders/Menieres/men_alt.html).
13. Ménière's disease treatment. Disponible en: <http://www.Menieresinfo.com/treatment.html#treatment-complementary-alternative>.
14. Ménière's disease. Disponible en: <http://www.answers.com/topic/m-ni-re-s-disease?cta=health>.
15. Ménière's disease. Disponible en: <http://www.Peacehealth.org/kbase/cam/hn-1236009.htm>.
16. Sen P, Papesch M. Is there any evidence for complementary and alternative therapy in Ménière's disease. Int J Otorrhinolaryngol 2005;4:1-9.
17. Compilation of treatments for Ménière's disease. Disponible en: <http://oto.wustl.edu/men/mntreat.htm>.
18. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water may cure patients with Ménière's disease. Laryngoscope 2006;116:1455-60.
19. Brookler KH, Glenn MB. Ménière's syndrome: an approach to therapy. Ear Nose Throat J 1995;74:534-8, 540, 542.
20. Fitoterapia. En: Guía práctica de las medicinas alternativas. Barcelona: Plaza Et Janés; 2000. p. 43-8.
21. Plantas para la enfermedad de Ménière. Disponible en: <http://www.botanicalonline.com/medicinalsenfermedaddeMeniereplantas.html>.
22. Holgers KM, Axelsson A, Pringle I. Ginkgo biloba extract for the treatment of tinnitus. Audiology 1994;33:85-92.
23. Meyer B. Etude multicentrique randomisee a double insuface an placebo du traitement des acouphones par l'extrait de Ginkgo biloba. La Presse Medicale 1986;15:1562-4.
24. Drew D. Effectiveness in Ménière's disease of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled study. BMJ 2001;322:73.
25. Relaji D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. Clin Otolaryngol Allied Sci 2004;29:226-31.
26. Ortiz J, Nieves-Natal J, Chávez P. Effects of Valeriana Officinalis extracts on [3H]Flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H]GABA release. Neurochem Res 1999;24:1373-8.
27. Wang J. Observation of 60 cases of Ménière's disease treated with modified Wuling San. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine (Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi) 1986;6:303.
28. Pray WS. The challenge to professionalism presented by homeopathy. American J Pharm Educ 1996;60:198-204.
29. Homeopatía. En: Guía práctica de las medicinas alternativas. 1st ed. Barcelona: Plaza Et Janés; 2000. p. 58-63.
30. Jach RA. Ménière's disease treatment with chenopodium. Br Homeopath J 1988;77:169-71.
31. Rower R. Salicylic acid in Ménière's syndrome and similar conditions. Homeopath 1987;7:66-7.
32. Morawiec-Bajda A, Lukowski M, Latkowski B. The clinical efficacy of Vertigoheel® in the treatment of vertigo of various etiology. Panminerva Med 1993;35:101-4.
33. Weiser M, Strösser W, Klein P. Homeopathic vs conventional treatment of vertigo: a randomized double-blind controlled clinical study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124:879-85.
34. Wolschner U, Strösser W, Weiser M, Klein P. Treating vertigo-Homeopathic combination remedy therapeutically equivalent to dimenhydrinate. Results of a reference-controlled cohort study. Biologische Medizin 2001;30:184-490.
35. Issing W, Klein P, Weiser M. The homeopathic preparation Vertigoheel® versus Ginkgo biloba in the treatment of vertigo in an elderly population: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial. J Altern Complement Med 2005;11:155-60.
36. Schneider B, Klein P, Weiser M. Treatment of vertigo with a homeopathic complex remedy compared with usual treatments:

- a meta-analysis of clinical trials. *Arzneimittelforschung* 2005;55:23-9.
37. Klopp R, Niemer W, Weiser M. Microcirculatory effects of a homeopathic preparation in patients with mild vertigo: an intravital microscopic study. *Microvasc Res* 2005;69:10-6.
  38. Acupuntura. En: *Guía práctica de las medicinas alternativas*. Barcelona: Plaza & Janés; 2000. p. 8-15.
  39. Derong J. Current applications of acupuncture by otorhinolaryngologists. *J Tradit Chin Med* 1993;13:59-64.
  40. Steinberger A, Pansini M. The treatment of Ménière's disease by acupuncture. *Am J Chin Med* 1983;11:102-5.
  41. Benren X, Shuhan G. Treatment of Ménière's disease by acupuncture: report of 75 cases. *J Trad Chin Med* 1987;7:69-70.
  42. Yang SM. Acupuncture for Ménière's syndrome: short and long-term observation of 189 cases. *International Journal of Clinical Acupuncture* 1999;10:303-4.
  43. Ji XP. Ménière's syndrome. *International Journal of Acupuncture* 1998;9:157-60.
  44. Park J, White AR, Ernst E. Efficacy of acupuncture as a treatment for tinnitus: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:489-92.
  45. Bjerne A, Berven A, Agerberg G. Cervical signs and symptoms in patients with Ménière's disease: a controlled study. *Cranio* 1998;16:194-202.
  46. Bjerne A, Agerberg G. Craniomandibular disorders in patients with Ménière's disease: a controlled study. *J Orofacial Pain* 1996;10:28-37.
  47. Bjerne A, Agerberg G. Symptom relief after treatment of temporomandibular and cervical spine disorders in patients with Ménière's disease: a three-year follow-up. *Cranio* 2003;21:50-60.
  48. Franz B, Altidis P, Collius-Brown G. The cervicogenic otoocular syndrome: a suspected forerunner of Ménière's disease. *Int Tinnitus J* 1999;5:125-30.
  49. Bjerne A, Agerberg G. Reduction in sick leave and costs to society of patients with Ménière's disease after treatment of temporomandibular and cervical spine disorders: a controlled six-year cost-benefit study. *Cranio* 2003;21:136-43.
  50. Keith K, Orłowski M, Keith E. Treatment of vertigo. *Chiropractic* 1989;2:95-6.
  51. Adamek K, Kiatos J, Pitcher J. Osteopathic treatment for the symptomatic relief of Ménière's disease. Disponible en: [http://eprints.vu.edu.au/archive/00000732/01/Adamek\\_et.al\\_2004.pdf](http://eprints.vu.edu.au/archive/00000732/01/Adamek_et.al_2004.pdf).
  52. Anderson G, Haguebo C, Yardley L. Stress and symptoms of Ménière's disease: a time-series análisis. *J Psychosom Res* 1997;43:595-603.
  53. Saweda S, Takeda T, Saito H. Antidiuretic hormone and psychosomatic aspects in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl* 1997;528:109-12.
  54. What is ayurvedic medicine? Disponible en: <http://nccam.nih.gov/health/ayurveda/>.
  55. Chopra A, Doiphode W. Ayurvedic medicine. Core concept, therapeutic principles, and current relevance. *Med Clin North Am* 2002;86:75-89.
  56. Irani F. An encounter with ayurveda aromatherapy. Disponible en: <http://www.naha.org/pdf/AyurvedaAromatherapy.pdf>.
  57. Alternative medicine therapies. Ayurveda medicine. Disponible en: <http://library.thinkquest.org/24206/ayurveda-medicine.html>.
  58. Herbal medicine. Disponible en: [http://holisticonline.com/herbal-med/Remedies/hol\\_herbal-tonics-home.htm](http://holisticonline.com/herbal-med/Remedies/hol_herbal-tonics-home.htm).
  59. MacRae J. Ménière's disease. Disponible en: [http://www.scotmass.co.uk/OTMS/OTMS3039/OTMS31/Menieres\\_Disease.pdf](http://www.scotmass.co.uk/OTMS/OTMS3039/OTMS31/Menieres_Disease.pdf).
  60. Tai-chi. *Guía práctica de las medicinas alternativas*. 1st ed. Barcelona: Plaza & Janés; 2000. p. 117-9.
  61. Wolfson L, Whipple R, Derby C, Judge J, King M, Amerman P, et al. Balance and strength training in older adults: intervention gains and Tai Chi maintenance. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:599-600.
  62. Schaller KJ. Tai Chi Chih: an exercise option for older adults. *J Gerontol Nurs* 1996;22:12-17.
  63. Hain T, Fuller L, Weil L, Kotsias J. Effects of T'ai Chi on Balance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1191-5.
  64. Wayne P, Krebs D, Wolf S, Gill-Body K, Scarborough D, McGibbon C, et al. Can Tai Chi improve vestibulopathic postural control? *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:145-52.
  65. Scott B, Larsen HC, Lyttkens L, Melin L. An experimental evaluation of the effects of transcutaneous nerve stimulation (TNS) and applied relaxation (AR) on hearing ability, tinnitus and dizziness in patients with Ménière's disease. *Br J Audiol* 1994;28:131-40.
  66. Steenerson R, Cronin GW. Treatment of tinnitus with electrical stimulation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121:511-3.
  67. Laada B, Hognestad S, Havstad J. Transcutaneous nerve stimulation (TNS) in tinnitus. *Scan Audiol* 1989;18:211-7.

## 7. REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Eduardo Martín Sanz

### INTRODUCCIÓN

Hoy en día es una realidad que existe una explosión de información médica, generada en nuestro ámbito por la gran cantidad de revistas especializadas existentes. Hacer que toda esa información sea susceptible de conversión en conceptos útiles, claros y aplicables a la práctica clínica diaria es la gran dificultad a la que nos enfrentamos habitualmente.

La gran cantidad de artículos que hacen referencia a la terapia de la enfermedad de Ménière (EM) se une a la dificultad de que estamos estudiando una patología crónica, fluctuante, de etiología todavía por determinar y sobre la que no existe aún una prueba que tenga el patrón de oro con la que comparar otros procedimientos.

Por este motivo, si difícilmente un solo artículo o estudio aislado puede aportar la solución definitiva de un problema médico, aunque este estudio tenga la categoría de ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, esta dificultad aumenta cuando nos enfrentamos a una serie de pacientes cuyo diagnóstico se basa principalmente en la clínica del paciente.

En definitiva, esta es la función que cumplen los distintos métodos de síntesis de la bibliografía científica, que es la de servir de instrumentos que resumen y analizan los hallazgos más importantes de nuestra área para que se haga uso de ellos.

Esta serie de instrumentos están relacionados con el movimiento en ciencias de la salud conocido como Medicina basada en la evidencia o en pruebas.

A diferencia de hace algunos años, cuando se realizaban revisiones clásicas o de autor, los procedimientos actuales de síntesis toman la forma de la lógica y se estructuran con un proceso inicial de investigación sobre las fuentes de las diversas publicaciones originales y posteriormente se publica en forma de revisión sistemática o de metaanálisis.

Una vez aceptado que el avance científico se produce con la acumulación procedente de varios artículos, conviene conocer la estructura de los distintos métodos de revisiones para conocer los errores o sesgos que más frecuentemente se producen, y que nos lleve a una lectura crítica tanto del artículo original como de las revisiones sistemáticas que de ellos derivan.

La metodología para la preparación de una revisión sistemática y metaanálisis consta de una serie de pasos, que de forma resumida enumeramos a continuación:

- **Formulación del problema:** el artículo tiene que exponer claramente de qué trata la revisión sistemática y preferiblemente que responda a una pregunta y no a muchas.
- **Localización y selección de los estudios:** lo ideal es que se incluyan varias bases de datos bibliográficos, incluidos las palabras clave y los términos de búsqueda, para que ésta sea reproducible.
- **Evaluación de la calidad de los estudios:** se evalúa el correcto diseño y realización del estudio para evitar la aparición de los sesgos más frecuentes en los estudios publicados (sesgo de selección, realización, desgaste y de detección).
- **Proceso de extracción de datos:** aunque no existe un modelo universal para codificar la información de los estudios que se deben combinar, el formulario de extracción de datos debe incluir características del acrónimo PICO



(población, exposición o intervención, comparación y resultados). Es un problema habitual que haya diferencias en el proceso de calidad y recogida de datos en los distintos artículos seleccionados; por este motivo, en no pocas ocasiones los autores responsables del metaanálisis tienen que contactar con los autores de los estudios primarios para solicitarles información adicional.

- Análisis y presentación de los datos: la misión del revisor es exponer los datos de forma clara y explicar la posible variabilidad de resultados que puede encontrarse en los estudios seleccionados.

A continuación, realizaremos un resumen de las distintas revisiones sistemáticas efectuadas hasta la fecha de las opciones terapéuticas médicas más aceptadas para la EM en la actualidad, los diuréticos, la betahistina y la gentamicina intratimpánica.

## DIURÉTICOS PARA LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Los diuréticos se utilizan frecuentemente para el tratamiento de los síntomas de vértigo, acúfenos, sensación de plenitud ótica y fluctuación auditiva, correspondientes a la EM. La hidropesía endolinfática es el aumento de presión de los líquidos en el oído interno y se considera una causa subyacente de la enfermedad, o al menos como parte de la fisiopatología de ésta<sup>1</sup>. La utilización de los diuréticos se basa principalmente en que actúan reduciendo el volumen endolinfático y sobre la hidropesía directamente.

En condiciones ideales, el objetivo del tratamiento es:

- Reducir el número y la intensidad de las crisis de vértigo.
- Disminuir la hipoacusia y los acúfenos asociados.
- Atenuar o aliviar síntomas que generen morbilidad (p. ej. acúfenos e inestabilidad).

Estos datos son principalmente los que se pretenden extraer de la bibliografía referida al tratamiento de la enfermedad con diuréticos.

Los distintos tipos de diuréticos incluyen los tiazídicos (benzofluacida, hidrotiazida y clortalidona), ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona y triamtireno), diu-

réticos del asa (furosemida) y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida).

Recientemente, el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades de Oído, Nariz y Garganta (*Cochrane Ear, Nose and Throat Disorders Group*), integrado en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), realizó una revisión de los diuréticos para la enfermedad o síndrome de Ménière<sup>2</sup>, con el objetivo de intentar evaluar sus efectos en esta patología. En particular, se evaluó el efecto del tratamiento con diuréticos en la frecuencia y la gravedad de las crisis de vértigo, el efecto en la audición, los acúfenos y la inestabilidad.

Aunque el principal tipo de diuréticos empleado en el tratamiento de la EM pertenece al grupo de las tiazidas, para la revisión sistemática de los diuréticos la búsqueda incluyó a todos los agentes diuréticos.

## Metodología

Se buscaron ensayos clínicos aleatorizados y controlados de los diuréticos comparados con placebo. Se dio más importancia a los ensayos diseñados inicialmente según el principio de intención de tratar (*intention-to-treat analysis*) y el tipo de análisis de ensayos clínicos aleatorizados que estudian los resultados de los grupos creados, independientemente de que se cumplieren las condiciones del tratamiento propuesto. Este tipo de análisis, muy en boga en la actualidad, evita principalmente el efecto de cruzamiento (*cross-over*) y el sesgo de desgaste.

Se incluyó a pacientes de cualquier edad con EM, que se clasificaron en función de la solidez de los métodos utilizados para diagnosticar esta afección.

Se eligieron los estudios que compararon los diuréticos con un placebo, ya que no se dispone en la actualidad de ningún tratamiento de referencia (*gold standard*) con el que compararlo. Se excluyeron de la revisión sistemática todos los estudios que no hubiesen creado un grupo placebo, puesto que, como se ha comentado con anterioridad, existe un efecto significativo del mismo en la EM<sup>3</sup>.

Las variables que se cuantificaron en cada uno de los estudios fueron el número y la gravedad de las crisis de vértigo, los cambios de audición, la gravedad del acúfeno, los cambios en la sensación de plenitud ótica, el deterioro funcional y la discapacidad asociada, y los efectos secundarios del tratamiento.

Tal y como aconseja la *American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (AAO-HNS), las medidas de resultado a largo plazo se consideraron óptimas si estaban evaluadas entre los 18 y 24 meses, y entre los 42 y 48 meses después del inicio de tratamiento.

Además de la búsqueda en el registro especializado que se ha mencionado con anterioridad, los autores realizaron búsquedas de estudios que cumplieren los criterios citados en *Medline* (1966 a 2005), *EMBASE* (1974 a 2005), *CINAHL* y el metarregistro de Ensayos Controlados (mECA). La fecha del último estudio aceptado fue 2005.

La metodología en la revisión consistió en que un autor realizara una búsqueda inicial para identificar los ensayos que cumplieren los criterios citados. Más adelante, dos autores, de forma independiente, extrajeron los datos de las variables mencionadas mediante formularios estandarizados. Se realizó una evaluación de la calidad (análisis cualitativo) de todos los estudios incluidos sobre la base de la certeza del diagnóstico, la adecuación del proceso de aleatorización, las posibilidades de sesgos, la adecuación de cumplimiento y los tipos de medidas de resultados. Por último, se realizó un análisis cuantitativo en caso de que los datos hubieran sido compatibles o de calidad suficiente para tal objetivo. La intención de los autores de la revisión sistemática fue realizar un análisis de sensibilidad de la calidad de los estudios, comparar el efecto de las distintas dosis en los diuréticos y crear, si fuera posible, distintos grupos de pacientes en función de la duración y la gravedad de los síntomas de la enfermedad.

## Resultados

De la búsqueda realizada, tan sólo se identificaron siete ensayos en todas las bases de datos consultadas. Sólo dos en-

sayos se controlaron con un grupo placebo. Dos de los casos eran ensayos cruzados, que tuvieron que excluirse del presente metaanálisis porque ninguno de ellos proveía datos anteriores a la fecha en la que se realizó el cruzamiento, con lo que los datos no eran válidos.

Otro de los estudios mencionados no utilizó placebo, sino que lo comparó con betahistina.

Desafortunadamente, ninguno de los estudios resultantes de la búsqueda cumplían criterios de calidad mínimamente aceptables para la inclusión en un metaanálisis, por lo que la conclusión final es que actualmente no se puede evaluar el efecto de los diuréticos en el vértigo, la pérdida auditiva, el acúfeno o la sensación de plenitud ótica en la EM claramente definida, al menos sobre la base de la bibliografía existente en la actualidad.

En la tabla 1 se resumen las características de los estudios excluidos en el metaanálisis, realizados por Thirlwall et al.<sup>2</sup>.

## Discusión

El autor del presente capítulo ha realizado una búsqueda con los mismos criterios y en las mismas bases de datos especi-

Referencias y características de los estudios excluidos en el metaanálisis de diuréticos para la enfermedad de Ménière

Tabla 1

Estudio	Motivos de la exclusión
Brookes 1984 <sup>4</sup>	No aleatorizados ni grupo placebo
Corvera 1989 <sup>5</sup>	No aleatorizados ni grupo placebo Sin diseño doble ciego
Klockhoff 1967 <sup>6</sup>	Estudio cruzado con dos tratamientos Imposibilidad de extracción de datos antes del cruzamiento
Klockhoff 1974 <sup>7</sup>	No aleatorizados ni grupo placebo
Peterman 1982 <sup>8</sup>	Estudio cruzado con dos tratamientos Imposibilidad de extracción de datos antes del cruzamiento Evolución a tres meses tras el tratamiento
Ralli 1989 <sup>9</sup>	No aleatorizados, sin grupo placebo
Van Deelen 1986 <sup>10</sup>	Estudio cruzado con dos tratamientos Imposibilidad de extracción de datos antes del cruzamiento No aleatorizados

ficadas más arriba que los autores de la revisión Cochrane, a partir de 2005, fecha en que finalizaba la búsqueda de ésta. El resultado es que, hasta la fecha, no se ha producido ningún estudio que sea susceptible de estudio en un metaanálisis. En consecuencia, no se encontró ninguna prueba de alta calidad que evalúe la efectividad de los diuréticos frente a la EM. No se ha encontrado ningún ensayo aleatorizado y a doble ciego que utilice los criterios de la AAO-HNS para el diagnóstico o la evaluación de resultados de tratamiento para la EM. Del mismo modo, los seguimientos de los resultados suelen ser insuficientes, con lo que el desarrollo de las conclusiones en una enfermedad crónica, de naturaleza fluctuante como es la EM, se ve muy limitada en estos estudios.

A pesar de la falta de pruebas, la conclusión de este metaanálisis no es que los diuréticos son ineficaces, sino que no existen pruebas de calidad a favor o en contra del uso de diuréticos en la EM. Algunos estudios han informado acerca de la mejoría clínica en el vértigo en pacientes que utilizaban diuréticos; las bajas dosis habitualmente empleadas suelen ser bien toleradas y son económicas, y los efectos secundarios no son numerosos.

Esta conclusión implica la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado de gran tamaño, que establezca de una vez la eficacia de este tratamiento tan ampliamente utilizado y así despeje las dudas que puedan existir acerca de su utilidad.

### BETAHISTINA PARA LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Se ha sugerido que el cloruro de betahistina reduce la frecuencia y la gravedad de los episodios vertiginosos y los acúfenos, y que detiene la progresión de la pérdida del oído en pacientes con EM<sup>11</sup>. Como mecanismo de acción se ha sugerido la reducción de la presión endolinfática por el aumento de la microcirculación vascular en la estria vascular de la cóclea<sup>12</sup> o la inhibición de los núcleos vestibulares<sup>13</sup>.

En el año 2000, el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades de Oído, Nariz y Garganta, integrado en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, realizó una revisión<sup>14</sup> destinada a evaluar los efectos de los compuestos de la betahistina en

pacientes con EM. Se evaluó el efecto en la frecuencia y la gravedad de las crisis de vértigo, los acúfenos, la inestabilidad, la pérdida auditiva y la progresión o deterioro de estos síntomas en el tiempo.

### Metodología

En esta revisión se incluyeron todos los ensayos controlados y aleatorizados de betahistina frente a un grupo de tratamiento con placebo. Se dio prioridad a los ensayos analizados según la intención de tratar y, cuando fue posible, se reconstruyeron análisis basándose en una intención de tratar. Los ensayos cruzados o *cross-over* (el mismo paciente recibe varios diferentes tratamientos en diferentes periodos) solamente se incluyeron en caso de que se pudiesen extraer los datos de los resultados de la betahistina antes de haberse producido el cruzamiento para evitar el efecto de confusión producido por un posible fenómeno de arrastre (el tratamiento previo puede influir a medio o largo plazo en el siguiente tratamiento administrado al paciente).

Se escogió a todo paciente, independientemente de su edad, que hubiese sido diagnosticado de EM.

La precisión diagnóstica se graduó según los métodos usados para diagnosticar la enfermedad, entre categoría I, si incluía solamente a pacientes con diagnóstico de EM definida o cierta según los criterios de la AAO-HNS, y III si los criterios diagnósticos no se proporcionaron o no eran suficientemente claros.

Como no existe un tratamiento de referencia para la EM y el placebo tiene un efecto significativo en su evolución, se decidió comparar los estudios de betahistina frente a placebo.

Las variables que se estudiaron, del mismo modo que en la revisión anterior, fueron el número y la gravedad de las crisis de vértigo y acúfenos, la audición de los pacientes, la sensación de taponamiento ótico, la discapacidad generada por la enfermedad y los efectos secundarios de la betahistina.

A pesar de que se aconseja que los estudios de resultados sean a largo plazo, ya que esta afección es crónica fluctuante, los

propios autores reconocen que es difícil que un ensayo de un fármaco controlado con placebo dure tanto tiempo<sup>17</sup>.

Puesto que la medición de las variables de resultados es fundamental para la correcta interpretación de una revisión sistemática, los autores evaluaron la calidad de las medidas de resultados basándose en su similitud con las empleadas por la AAO-HNS, ampliamente aceptadas en la comunidad médica, tal y como se ve reflejado en los últimos años en la literatura médica.

Como estrategia de búsqueda, se siguieron principios similares a los descritos en la revisión previa, se identificaron ensayos controlados con asignación al azar y ensayos clínicos controlados de betahistina frente a placebo. Se hicieron búsquedas en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados y se amplió la búsqueda a la lista de referencias de los ensayos escogidos.

Los resultados de la búsqueda inicial fueron examinados por un revisor para identificar los artículos que cumplieren los criterios de selección determinados. Posteriormente, los dos revisores aplicaron esos criterios de forma independiente.

La obtención de los datos se realizó mediante un formulario de datos estandarizado. En los casos en que se consideró necesario, escribieron a los autores para poder dispo-

ner de información adicional, estableciendo contacto incluso con los fabricantes de la betahistina para solicitar ensayos no publicados.

Para el análisis cualitativo de los ensayos, los estudios seleccionados se evaluaron atendiendo a la certeza en el diagnóstico, la aleatorización, el potencial sesgo de desgaste (pérdidas durante el seguimiento), la evaluación a doble ciego, la suficiencia del cumplimiento y la calidad de evaluación de los resultados. En función de esta valoración, graduaron los estudios de A, como calidad máxima, a C, como alto riesgo de sesgo en la metodología.

El análisis cuantitativo se hizo con variables cuantitativas y categóricas según los casos. La intención de los autores era la creación de subgrupos en función de la duración y la gravedad de los síntomas y la diferencia de dosis de betahistina.

### Resultados

Los autores identificaron 65 ensayos clínicos de betahistina hasta el año 2000, de los cuales sólo 19 eran controlados con placebo y sólo 6 cumplieron los criterios de inclusión en la revisión.

En la tabla 2 se resumen las referencias y características de los estudios excluidos en este metaanálisis.

Referencias y características de los estudios excluidos del metaanálisis de betahistina para la enfermedad de Ménière

Tabla 2

Estudio	Motivos de la exclusión
Canty 1981 <sup>19</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Conraux 1988 <sup>20</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Fischer 1985 <sup>21</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Frew 1976 <sup>22</sup>	Ensayo cruzado. Imposibilidad de extraer los datos antes del tratamiento siguiente
Godolowsky 1965 <sup>23</sup>	No aleatorizado
Hicks 1967 <sup>24</sup>	No aleatorizado
Legent 1988 <sup>25</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Meyer 1985 <sup>26</sup>	Ensayo cruzado. Imposibilidad de extraer los datos antes del tratamiento siguiente
Oosterveld 1984 <sup>27</sup>	Ensayo cruzado. Imposibilidad de extraer los datos antes del tratamiento siguiente
Oosterveld 1987 <sup>28</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Singarelli 1979 <sup>29</sup>	Incluidos pacientes con y sin
Watanabe 1967 <sup>30</sup>	Ensayo cruzado. Imposibilidad de extraer los datos antes del tratamiento siguiente
Wilmot 1976 <sup>31</sup>	Ensayo cruzado. Imposibilidad de extraer los datos antes del tratamiento siguiente
Wolfson 1967 <sup>32</sup>	Ensayo sin doble ciego

Los seis ensayos reclutaron a un total de 162 pacientes, de los que 13 en total abandonaron los estudios. La totalidad de los estudios escogidos incluyó sólo a pacientes con EM, aunque los criterios diagnósticos variaron y ninguno utilizó las pautas aconsejadas por la AAO-HNS. Ningún estudio excluyó a pacientes que habían recibido betahistina previamente.

Todos los estudios escogidos compararon la betahistina con placebo y se realizaron con asignación al azar y a doble ciego.

La evolución a largo plazo se constató en un máximo de 40 semanas. Todos los autores reflejaron el número de crisis de vértigo, aunque, en cuanto a la medición de la gravedad del mismo, ésta se produjo en una minoría y con medidas diferentes.

Del mismo modo, la audición está determinada por todos los autores de manera similar, aunque la periodicidad de ésta varía según los distintos protocolos.

Al evaluar la calidad metodológica de los artículos incluidos en el metaanálisis, existen anomalías en prácticamente todos los estudios; desde certeza del diagnóstico mal definida porque no están claramente indicados los criterios de

inclusión, sesgos de asignación medio<sup>15</sup> y bajo por una aleatorización mal definida o no suficientemente clara, sesgo de desgaste<sup>16</sup> por un cruzamiento de tratamientos y, por último, y probablemente lo más importante, mala evaluación de los resultados. Ningún estudio siguió estrictamente las pautas de la AAO-HNS actuales, ni en relación con la intensidad, la gravedad o el número de crisis, ni con el perfil audiométrico o el nivel funcional o discapacidad generada. Aunque de muchos estudios se podían extraer conclusiones individuales de las poblaciones de estudio que comprendía cada artículo, especialmente en el control del vértigo frente a placebo<sup>17,18</sup>, no eran comparables y por tanto extrapolables a otras muestras o poblaciones. De los pocos estudios que hacían referencia expresa al control auditivo, en dos de ellos<sup>15,17</sup> no se encontraron diferencias significativas en los umbrales auditivos comparados con el grupo placebo.

En definitiva, la naturaleza heterogénea de los estudios incluidos hace complicada la posibilidad de resumir los resultados e imposibilita totalmente un análisis estadístico.

En la tabla 3, a modo de resumen, están contenidas las principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis de betahistina para la enfermedad de Ménière

Tabla 3

Estudio	Características principales
Burkin 1967 <sup>18</sup>	Estudio a doble ciego frente a placebo con sobrecruzamiento Resultados: mareo reducido con la betahistina
Elia 1970 <sup>16</sup>	Estudio a doble ciego frente a placebo con sobrecruzamiento Resultados: vértigo y acúfenos reducidos con betahistina
Okamoto 1968 <sup>33</sup>	Estudio doble ciego y aleatorizado, frente a placebo Duración: 2 semanas Resultados: sin diferencias en vértigo e hipoacusia frente a placebo
Ricci 1987 <sup>34</sup>	Estudio doble ciego y aleatorizado frente a placebo Duración: 30-40 semanas Resultados: vértigo reducido frente a placebo. Acúfenos, hipoacusia y plenitud ótica sin diferencias significativas
Salami 1984 <sup>17</sup>	Estudio doble ciego y aleatorizado frente a placebo Duración: 8 semanas Resultados: vértigo, acúfenos y plenitud reducidos con betahistina. Sin diferencias frente a placebo en la hipoacusia
Schmidt 199 <sup>15</sup>	Estudio doble ciego frente a placebo con sobrecruzamiento Duración: intervalos de 16 semanas Resultados: sin diferencias en mareo, acúfenos, plenitud ótica e hipoacusia frente a placebo

## Discusión

No se encontró ningún ensayo con un riesgo bajo de sesgo metodológico que utilizase un nivel suficientemente válido de criterios de diagnóstico y medidas de resultado. Esto supone una calidad global de los estudios pobre. La falta de certeza en el diagnóstico en alguno de los artículos hace que sea inapropiado combinar los resultados de alguno de los artículos, y el hecho de que ninguno de los ensayos incluidos describiese específicamente los resultados del tratamiento en pacientes con EM hace que no sea posible extraer conclusiones firmes.

En definitiva, la principal conclusión del metaanálisis es que no existe una evidencia suficiente acerca del efecto real de la betahistina sobre el número, la intensidad o la gravedad del vértigo, la afectación de la pérdida o la fluctuación auditiva, la plenitud ótica y los acúfenos en la EM.

Es importante recalcar que la conclusión de este estudio no es que la betahistina no sea eficaz, sino que no existen estudios con suficiente rigor metodológico. De hecho, los autores del metaanálisis entienden que, al haber excluido algunos estudios porque no cumplían los criterios de inclusión antes descritos, se ha podido omitir un verdadero efecto positivo de la betahistina en pacientes con síntomas vertiginosos mal definidos (una posible conclusión falsa negativa).

A modo de complemento, el autor del presente capítulo realizó una búsqueda siguiendo los mismos criterios que los realizados por el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades de Oído, Nariz y Garganta, desde el año 1999 (año en que finalizaba la búsqueda previa) hasta abril de 2008. El resultado es que tan sólo se encontró un estudio prospectivo y aleatorizado con pacientes con EM bien definidos<sup>35</sup>, pero no compararon los resultados de éste con un grupo placebo, sino con un grupo de pacientes que tomaron flunaricina para el control del vértigo, con lo que debería ser excluido del metaanálisis.

Las implicaciones de investigación evidencian la necesidad de que se establezca un ensayo clínico con asignación al

azar, con un gran número de participantes para establecer la eficacia de la betahistina en la EM.

## GENTAMICINA INTRATIMPÁNICA PARA LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Durante la última década, la administración de gentamicina intratimpánica para la EM refractaria a tratamiento se ha convertido en una opción ampliamente aceptada por la comunidad otorrinolaringológica en todo el mundo.

Existen muchos estudios publicados acerca de los resultados a medio y largo plazo, y complicaciones en pacientes con EM tratados con esta opción terapéutica. Estos resultados han cambiado sensiblemente la tendencia antes mayoritaria de ofrecer antes un tratamiento ablativo o subablativo intratimpánico que una ablación quirúrgica, como es la neurectomía vestibular.

A pesar de que la gentamicina es de fácil disposición en medios hospitalarios y de que la técnica de administración intratimpánica es sencilla y accesible<sup>36</sup> a todos los especialistas en Otorrinolaringología, existen variaciones en la administración (administración directa, a través de catéteres o tubos de drenaje), la dosificación (gentamicina tamponada o no) y los protocolos (fijos a dosis diarias, semanales, mensuales o protocolos a demanda de afectación auditiva o vestibular) que a veces hacen difícil extraer y comparar resultados que sean extrapolables al área de trabajo donde ejercemos habitualmente.

Afortunadamente, puesto que la popularidad de esta modalidad terapéutica ha surgido en los últimos años, los artículos publicados suelen seguir las recomendaciones de diagnóstico y de evaluación de resultados para la EM de la AAO-HNS, lo que facilita enormemente la comparación de los distintos estudios que han surgido en la última década.

Pero el estudio de esta opción de tratamiento comporta desventajas. La principal es que suele estar indicada solamente en los pacientes cuya EM no haya sido controlada por la modalidad terapéutica clásica, como son los diuréticos o betahistina (o similares), con lo que forman parte de un grupo de pacientes con vértigo incapacitante.

Esto implica, por un lado, una mayor facilidad en el diagnóstico, puesto que, por norma general, la enfermedad en estos pacientes ya está desarrollada y los signos y síntomas clínicos que facilitan enormemente el diagnóstico están ya presentes; pero, por otro lado, dificulta el diseño de un estudio donde se contemple un grupo placebo con crisis de vértigo que no se han podido solucionar eficazmente con un tratamiento médico.

Esta es la principal razón por la que es difícil hallar en la literatura médica un estudio aleatorizado que compare a doble ciego a pacientes con EM incapacitante (o avanzada) tratados con gentamicina intratimpánica con un grupo placebo. Aunque esta dificultad añadida al estudio del tratamiento de la EM excluiría todos los estudios publicados, si siguiésemos los criterios establecidos para otros metaanálisis por el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Enfermedades de Oído, Nariz y Garganta, tal y como se han detallado anteriormente, algunos autores han decidido superar esta dificultad realizando una revisión sistemática de la gentamicina intratimpánica para comparar los resultados en el control del vértigo en función de los distintos protocolos existentes en la actualidad.

Con este criterio se han realizado hasta la fecha dos metaanálisis con estas condiciones (Chia et al.<sup>37</sup> y Cohen-Kerem et al.<sup>38</sup>), que han realizado una revisión sistemática de las publicaciones realizadas hasta 2004 de estudios del resultado de la gentamicina intratimpánica en pacientes con EM.

## Metodología

Chia et al.<sup>37</sup> realizaron una búsqueda en *Medline* desde 1978 hasta 2002, utilizando palabras clave habituales (*intratympanic, gentamicin, therapy, Ménière's disease*). Restringieron la búsqueda a artículos publicados en inglés y la ampliaron consultando la bibliografía de los artículos elegidos. Los criterios de inclusión de los estudios se resumían en una clara descripción de la técnica de administración de la gentamicina, control de resultados y publicación de la audición postratamiento. Los autores del metaanálisis no enumeran claramente los criterios de selección, y aunque valoran el control del vértigo según las recomendaciones de la guía de 1995 de la AAO-HNS,

realizan una excepción con la recomendación de la publicación de los resultados 24 meses después del tratamiento a la hora de realizar la selección de los artículos. Cuando los autores quisieron comparar los resultados en los protocolos de gentamicina con intención ablativa, sólo aceptaron los artículos que detallaron los datos de las pruebas calóricas, control del vértigo y función auditiva de cada paciente individual.

Cohen-Kerem et al.<sup>38</sup> establecieron como criterios de inclusión la necesidad de que cada población de estudio hubiese sido diagnosticada de acuerdo con los criterios de la AAO-HNS. Se aceptaron diseños de estudios aleatorizados, de casos y controles, y de cohortes prospectivas o retrospectivas, siempre que publicasen tamaños muestrales superiores a 10 pacientes. Se aceptaron estudios publicados en lengua no inglesa.

Se excluyeron todas las publicaciones cuya metodología combinaba la administración intratimpánica de la gentamicina con la sistémica, local u oral de otros fármacos, como la dexametasona.

La búsqueda bibliográfica la realizaron mediante *Medline* y *EMBASE* desde 1985 hasta 2003, utilizando las palabras clave *intratympanic, transtympanic, endolymphatic hydrops, Ménière's disease* y *aminoglycosides*. También se amplió la búsqueda a la bibliografía de los artículos seleccionados, independientemente de su lenguaje originario.

Para la evaluación de los resultados, sólo se consideraron los estudios que siguieron las recomendaciones de la AAO-HNS en cuanto a control del vértigo, audición y discriminación verbal. Aunque la publicación de los resultados de las pruebas calóricas no forma parte de esa recomendación, los autores los consideraron para evaluar el efecto en la función vestibular de la gentamicina intratimpánica. Los estudios que no cumplieron la condición de evaluar los resultados a los dos años del inicio del tratamiento fueron en su mayoría desestimados.

La tabla 4 enumera todos los estudios incluidos en ambos metaanálisis y presenta un breve resumen de las características de cada uno de ellos.

Principales características de los estudios incluidos en el metaanálisis de betahistina para la enfermedad de Ménière

Referencia	Metaanálisis	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Protocolo	Resultados Clase A + B
Abou 2002 <sup>39</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	44	Demanda	0,986
Atlas 1999 <sup>40</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	68	Demanda	0,897
Corsten 1997 <sup>41</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	21	Fijo	0,976
Harner 2001 <sup>42</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	56	Demanda	0,836
Hirsch 1997 <sup>43</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	15	Demanda	0,929
Kaasinen 1998 <sup>44</sup>	Cohen <sup>38</sup>	Prospectivo	93	Demanda	0,786
Kaplan 2000 <sup>45</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	90	Fijo	0,933
Leone 2000 <sup>46</sup>	Cohen <sup>38</sup>	Prospectivo	20	Fijo	0,895
Longridge 2000 <sup>47</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	23	Demanda	0,826
Mc Feely 1998 <sup>48</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	11	Fijo	0,909
Perez 2003 <sup>49</sup>	Cohen <sup>38</sup>	Prospectivo	71	Demanda	0,952
Quaranta 1999 <sup>67</sup>	Cohen <sup>38</sup> + Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	11	Demanda	0,958
Rauch 1997 <sup>50</sup>	Cohen <sup>38</sup>	Retrospectivo	12	Demanda	0,583
Wu 2003 <sup>51</sup>	Cohen <sup>38</sup>	Prospectivo	34	Demanda	0,583
Pfleiderer 1998 <sup>52</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	16	Fijo	0,906
Nedzelski 1993 <sup>53</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	30	Fijo	0,954
Sennaroglu 2001 <sup>54</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	16	Fijo	0,710
Toth 1995 <sup>55</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo		Demanda	0,720
Magnusson 1991 <sup>56</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	5	Fijo	0,959
Driscoll 1997 <sup>57</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	23	Fijo	0,960
Youseff 1998 <sup>58</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	37	Demanda	0,820
Hoffer 2001 <sup>59</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	27	Fijo	0,878
Seidman 2002 <sup>60</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo		Fijo	0,880
Schoendorf 2001 <sup>61</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	11	Demanda	0,900
Thomsen 2000 <sup>62</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	27	Fijo	0,890
Odkvist 1998 <sup>63</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	29	Demanda	0,960
Beck 1978 <sup>64</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	86	Fijo	0,970
Minor 1999 <sup>65</sup>	Chia <sup>37</sup>	Prospectivo	34	Demanda	0,960
Laitakari 1989 <sup>66</sup>	Chia <sup>37</sup>	Retrospectivo	20	Fijo	0,902

## Resultados

Chia et al.<sup>37</sup> obtuvieron en su metaanálisis un total de 980 pacientes de 27 estudios que cumplieron los criterios de inclusión antes descritos. Sus resultados se categorizaron según el protocolo de administración de la gentamicina intratimpánica: múltiples dosis diarias, semanas, baja dosis, dosis continua con microcatéter y protocolo a demanda de aparición de signos vestibulares.

Los autores encontraron una gran variabilidad entre los distintos tipos de estudios, que controlaron con un modelo de efectos aleatorios metaanalítico. La tasa global estimada de

control completo (clase A) del vértigo en este metaanálisis fue de 0,736. El protocolo a demanda mostró, según los autores, un mayor control del vértigo, con diferencias estadísticamente significativas, comparado con los otros protocolos. De manera contraria, el protocolo de dosis baja mostró un significativo peor control que el resto.

Los resultados de la pérdida global de audición mostraron unas tasas globales del 0,251. Aquellos protocolos que administraban dosis de gentamicina semanales tuvieron menor pérdida global de audición (13,1) que el resto. De modo opuesto, la administración de gentamicina con múltiples dosis diarias obtuvo peores tasas de pérdida auditiva que el



resto de protocolos (34,7), sin que existiesen diferencias significativas entre el resto de los protocolos de administración de gentamicina intratimpánica.

Chia et al.<sup>37</sup> dividieron los resultados de la gentamicina intratimpánica según la intención del tratamiento fuese una ablación o una subablación de la función vestibular, dependiendo de los resultados de las pruebas calóricas presentes en los estudios seleccionados. Según los autores, los estudios cuyos tratamientos lograron destrucción completa de la función vestibular alcanzaron tasas globales de control del vértigo superiores (0,921) a los protocolos que obtuvieron hipofunción parcial vestibular (0,748), con diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Unido a un mayor control del vértigo, la tasa de hipoacusia era mayor en los protocolos con intención ablativa que en aquéllos con intención subablativa.

En el metaanálisis efectuado por Cohen-Kerem<sup>38</sup>, tan sólo aceptaron 15 artículos que cumplieren los criterios de inclusión descritos por los autores y enumerados en el presente capítulo, los que acumularon un total de 580 pacientes. Tal y como aconseja la AAO-HNS, los autores diferencian entre control completo del vértigo (clase A) y control sustancial (clase A + B), obteniendo una tasa global de control completo del vértigo de 0,747 y una tasa de control sustancial de 0,927.

Siguiendo la misma línea que el metaanálisis descrito previamente, los autores también estudiaron las posibles diferencias en el control del vértigo, en función del protocolo, y obtuvieron que, aunque los protocolos a demanda tienen un mejor control completo del vértigo (0,752 frente a 0,687), estos datos no presentan diferencias estadísticamente significativas, ya que los intervalos de confianza prácticamente se superponen.

Los resultados globales de la hipoacusia debida al tratamiento mostraron una pérdida global de 0,5 dB en todos los estudios, que no presenta significación estadística. Aunque el protocolo a demanda mostró globalmente una menor pérdida auditiva que los protocolos de administración

de gentamicina fija, estos resultados no tenían diferencias estadísticamente significativas.

El nivel funcional sólo se describió en 5 de los estudios incluidos en el último metaanálisis, que agrupan a un total de 12 pacientes, y la mayoría de estos pacientes pasaron de un nivel funcional 4 y 5 a un nivel 1 y 2.

## Discusión

Los metaanálisis que acabamos de exponer son las primeras revisiones sistemáticas del tratamiento con gentamicina intratimpánica realizadas en la actualidad.

Tal y como habíamos comentado con anterioridad, en el tratamiento de este tipo de pacientes hay una dificultad añadida a su sintomatología, y es que la mayoría de ellos, por no decir en su totalidad, ya han sido tratados previamente sin éxito alguno, por lo que es difícil crear un grupo de pacientes control con tratamiento placebo.

De todos los artículos expuestos, tan sólo el realizado por Quaranta et al.<sup>67</sup> comparó la gentamicina con un grupo control, compuesto por pacientes que habían rechazado la opción terapéutica de la gentamicina. El resto de los autores enfocaron el estudio con una comparación de control de las distintas variables antes y después del tratamiento, normalmente siguiendo los criterios propuestos por la AAO-HNS en mayor o menor grado. Esto dificulta extraer conclusiones acerca del nivel de evidencia del tratamiento para la EM, que en líneas generales no suele superar el grado II-III (según el *US Preventive Task Force*).

Esto, unido a la variabilidad de protocolos de administración de la gentamicina y diferencias en las dosis, puede sumarse a las críticas que genera no tener un grupo control con el que comparar el tratamiento propuesto. Este hecho es especialmente importante a la hora de calcular los efectos que otras variables, como la evolución natural de la enfermedad, el efecto de la dieta, los criterios de selección, el seguimiento del tratamiento y, en general, las características diferenciadoras de los distintos grupos, puedan ejercer como factor de interacción o confusión en los resultados.

En general, ambas revisiones efectuadas coinciden en la publicación de un alto control de vértigo sustancial (clase A + B), independiente del número de dosis, su concentración o el tipo de protocolo realizado por los distintos autores. Ambos autores publican un control del vértigo superior al 90%, lo que, independientemente de los posibles sesgos ocasionados por la falta de un grupo control, no deja de ser significativo.

Existen sensibles diferencias entre las dos revisiones sistemáticas expuestas en cuanto a los criterios de inclusión y la metodología empleada. Aunque el metaanálisis realizado por Chia et al.<sup>37</sup> era menos estricto a la hora de seleccionar los estudios y se ceñía exclusivamente a los publicados en lengua inglesa (eso explica que el número de estudios superara claramente al realizado por Cohen et al.<sup>38</sup>), los resultados de ambos estudios son bastante homogéneos y no incurren en contradicciones evidentes. Uno de los resultados que apuntan los dos autores, aunque con distintos niveles de significación estadística, es que los protocolos que suponen más dosis acumulativa de gentamicina, como es el protocolo fijo, tienen las tasas más altas de control del vértigo postratamiento.

Ambos autores coinciden también en señalar que los efectos tóxicos de la gentamicina apenas inciden sobre la audición de los pacientes. Las tasas de hipoacusia debida a tratamiento no son significativas en ninguno de los dos metaanálisis, ni son clínicamente significativas, excepto en los estudios en que la dosis acumulativa de la gentamicina era mayor, que sí mostraban una hipoacusia debida a tratamiento estadísticamente significativa.

Se debe tener mayor cautela a la hora de interpretar los resultados de hipoacusia según los protocolos. Aunque los dos metaanálisis coinciden en señalar que los protocolos fijos o de intención ablativa de la función vestibular tienen tendencia a provocar un mayor grado de hipoacusia, no podemos evitar el efecto que tiene la evolución natural de la enfermedad en la audición.

Aunque la gran variabilidad de los datos según los distintos protocolos impide concluir de modo efectivo cuál su-

pone un mejor control del vértigo con menores tasas de hipoacusia debida a tratamiento, la revisión de todos los artículos expuestos marca una tendencia a favor de los protocolos a demanda, porque suponen menores dosis acumulativas de la gentamicina intratimpánica, mejor control sustancial del vértigo y menor grado de hipoacusia debida al tratamiento, a los dos años de haber finalizado el tratamiento.

## CONCLUSIONES FINALES

Hay que ser especialmente precavidos cuando las revisiones sistemáticas informan acerca de la inexistencia de un efecto de un tratamiento o cuando concluyen que no existe información suficiente para valorar un tratamiento u otro. Esto es especialmente importante en estudios que quieren valorar un efecto clínicamente importante en condiciones de baja prevalencia o al valorar efectos de pequeña magnitud, donde la propia historia natural, el efecto placebo u otras variables no determinadas pueden influir sobremedida en el resultado final del estudio. Este tipo de conclusiones no deben llevarnos a un pesimismo acerca del posible efecto terapéutico de uno u otro fármaco, especialmente si no existe evidencia en contra, sino más bien a saber analizar este tipo de estudios en su contexto adecuado, conocer en qué condiciones fueron realizados los estudios y extrapolar esos datos a nuestra población de pacientes.

Aunque la tendencia actual de la Medicina basada en la evidencia ha traído consigo un mayor rigor metodológico en la elaboración de los estudios y, consecuentemente, una mayor calidad de éstos, también ha generado cierto escepticismo en torno a la reconocida experiencia de otros autores, que no han realizado estudios al uso actual y han visto cómo sus conclusiones son, ocasionalmente, desdeñadas porque carecen de rigor, tal y como actualmente lo entendemos.

No debemos olvidar que todo el peso de nuestra práctica clínica diaria no puede recaer tan sólo en la literatura científica, sino que está apoyada por la experiencia clínica personal, la de nuestros maestros, la adquirida en cursos de formación y por la comunicación que existe actualmente entre compañeros de distintos medios hospitalarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathophysiology of Ménière's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005;26:74-81.
2. Thirlwall AS, Kundu S. Diuréticos para la enfermedad o síndrome de Ménière (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003599.
3. Hamill TA. Evaluating treatments for Ménière's disease: controversies surrounding placebo control. *J Am Acad Audiol* 2006;17:27-37.
4. Brookes GB, Booth JB. Oral acetazolamide in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1984;98:1087-95.
5. Corvera J, Corvera G. Long term effect of acetazolamide and chlorthalidone on the hearing loss of Ménière's disease. *Am J Otol* 1989;10:142-5.
6. Lockhoff I, Lindblom U. Ménière's disease and hydrochlorothiazide. A critical analysis of symptoms and therapeutical effects. *Acta Otolaryngol* 1967;63:347-65.
7. Klockhoff I, Lindblom U, Stahle J. Diuretic treatment of Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 1974;100:262-5.
8. Peterman W, Mulch. Long term therapy of Ménière's disease. Comparison of effects of betahistine dihydrochloride and hydrochlorothiazide. *Forschritte der Medizin* 1982;100:431-5.
9. Ralli CD, Fabricatre M, Gabini S, Tavernini L. Effect of acetazolamide on Ménière's disease. *Acta Otorhinolaryngol Italia* 1989;9:503-9.
10. Van Deelen GW, Huizing EH. Use of a diuretic (Dyazide) in the treatment of Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Related Specialties* 1986;48:287-92.
11. Solvay Helathcare Kimited. ABPI Compendium od Data Sheets. 1999-2000. Edition. London: Darapharm Publications Ltd.; 1999. p. 1629.
12. Martínez DM. The effect of Serc on the circulation of the inner ear in experimental animals. *Acta Otolaryngol* 1972;305:29-46.
13. Timmerman H. Pharmacotherapy of vertigo: any news to be expected? *Acta Otolaryngol* 1994;513:28-32.
14. James AL, Nurton MJ. Betahistina para la enfermedad o síndrome de Ménière (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane plus 2008 Número 1. Oxford: Update software Ltd. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD001873.
15. Schmidt JT, Huizing EH. The clinical drug trial in Ménière's disease with emphasis on the effect of betahistine SR. *Acta Otolaryngol Suppl* 1992;497:1-189.
16. Elia J. Long-tm treatment of Ménière's disease *Int Surg* 1970;53:24-7.
17. Salami A, Dellepiane M, Tinelle E. Double blind study of betahistina and placebo in the treatment of Ménière's Syndrome. *Il Valsalva* 1984;60:302-12.
18. Burkin A. Betahistine in the treatment of Ménière's syndrome. *Clin Med* 1967;74:41-8.
19. Canty P, Valentine J. Betahistine in peripheral vertigo: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study of Serc versus placebo. *J Laryngol Otol* 1981;95:687-92.
20. Greiner GF, Conraux C, Collard M, Gentine A, Feblot P, Gillet B. Treatment of Ménière's vertigo with betahistine. *Rev Otoneuroophthalmol* 1975;47:227-36.
21. Fischer AJEM, Elferen LWM. *Tijdschr Ther Geneesm Onderz* 1985;10:933-7.
22. Frew IJ, Menon GN. Betahistine hydrochloride in Ménière's disease. *Postgrad Med J* 1976;52:501-3.
23. Godolowski Z. Pathogenesis and management of Ménière's syndrome in terms of microcirculation. *Angiology* 1965;16:644-50.
24. Hicks JJ, Hicks JN, Cooley HN. Ménière's disease. *Arch Otolaryngol* 1967;86:610-3.
25. Legent F, Calais c, Cellier D. Betahistine dihydrochloride in the treatment of peripheral vestibular vertigo *Concours Medical* 1988; 110: 2539-43.
26. Meyer ED. Treatment of Ménière's disease with betahistine dimesilate (Aequamen) -double-blind study versus placebo (crossover). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1985;64:269-72.
27. Oosterveld WJ. Betahistine dihydrochloride in the treatment of vertigo of peripheral vestibular origin. A double-blind placebo-controlled study. *J Laryngol Otol* 1984;98:37-41.
28. Oosterveld WJ. Effect of betahistine dihydrochloride on induced vestibular nystagmus: a double blind study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1987;12:131-5.
29. Singarelli S. Double-blind trial on the efficacy of betahistine hydrochloride in a Group of out patients with positional vertigo and tinnitus. *Nuovo Archivio Italiano di otologia Rinologia e Laringologi* 1979;7:69-72.
30. Watanabe K, Fukami J, Yoshimoto H, Ueda M, Suzuki J. Evaluation of the effect of betahistine in Ménière's disease by double-blind test and multivariate analysis. *Jibiinkoka* 1967;39:1237-50.
31. Wilmot TJ, Menon GN. Betahistine in Ménière's disease. *J Laryngol Otol* 1976;90:833-40.
32. Wolfson RJ, Myers D, Schollosser WD. Ménière's disease treatment with betahistina. *Eye Ear Nose Throat Monthly* 1967;46:891-6.
33. Okamoto K, Hazeyama F, Taira T, Yoshida A, Onoda T. Therapeutic results of betahistine on Ménière's disease. Multi-variable analysis of the results of the double blind test and Fisher's evaluation method. *Iryo* 1968;22:650-66.
34. Ricci V, Sittoni V, Nicora M. Efficacy and safety of betahistina hydrochloride versus placebo in Ménière's disease. *Rivista Italiana di Ornitologia Audiologia e Foniatria* 1987;7:347-50.

35. Albera R, Ciuffolotti R, Di Cicco M, De Benedittis G, Grazioli I, Melzi G, et al. Double-blind, randomized, multicenter study comparing the effect of betahistine and flunarizine on the dizziness handicap in patients with recurrent vestibular vertigo. *Acta Otolaryngol* 2003;123:588-93.
36. Martín Sanz E, Pérez Fernández N. Gentamicina en pacientes con enfermedad de Ménière. Análisis de la técnica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2004;55:270-6.
37. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2004;25:544-52.
38. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozler E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope* 2004;114:2085-91.
39. Abou-Halawa AS, Poe DS. Efficacy of increased gentamicin concentration for intratympanic injection therapy in Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2002;23:494-502.
40. Atlas JT, Parnes LS. Intratympanic gentamicin titration therapy for intractable Ménière's disease. *Am J Otol* 1999;20:357-63.
41. Corsten M, Marsan J, Schramm D, Robichaud J. Treatment of intractable Ménière's disease with intratympanic gentamicin: review of the University of Ottawa experience. *J Otolaryngol* 1997;26:361-4.
42. Harner SG, Driscoll CL, Facer GW, Beatty CW, McDonald TJ. Long-term follow-up of transtympanic gentamicin for Ménière's syndrome. *Otol Neurotol* 2001;22:210-4.
43. Hirsch BE, Kamerer DB. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease. *Am J Otol* 1997;18:44-51.
44. Kaasinen S, Pyykkö I, Ishizaki H, Aalto H. Intratympanic gentamicin in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1998;118:294-8.
45. Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, Shipp DB. Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope* 2000;110:1298-305.
46. Leone CA, Mosca F, Mincione A. Ablation therapy with gentamycin in the treatment of Ménière's disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000;20:322-9.
47. Longridge NS, Mallinson AI. Low-dose intratympanic gentamicin treatment for dizziness in Ménière's disease. *J Otolaryngol* 2000;29:35-9.
48. McFeely WJ, Singleton GT, Rodriguez FJ, Antonelli PJ. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:589-96.
49. Pérez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113:456-64.
50. Rauch SD, Oas JG. Intratympanic gentamicin for treatment of intractable Ménière's disease: a preliminary report. *Laryngoscope* 1997;107:49-55.
51. Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope* 2003;113:815-20.
52. Pfliegerer AG. The current role of local intratympanic gentamicin therapy in the management of unilateral Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:34-41.
53. Nedzelski JM, Bryce GE, Pfliegerer AG. Treatment of Ménière's disease with topical gentamicin: a preliminary report. *J Otolaryngol* 1992;21:95-101.
54. Sennaroglu L, Sennaroglu G, Gursel B, Dini FM. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:537-43.
55. Toth AA, Parnes LS. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: preliminary comparison of two regimens. *J Otolaryngol* 1995;24:340-4.
56. Magnusson M, Padoan S, Karlberg M, Johansson R. Delayed onset of ototoxic effects of gentamicin in treatment of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 1991;481:610-2.
57. Driscoll CL, Kasperbauer JL, Facer GW, Harner SG, Beatty CW. Low-dose intratympanic gentamicin and the treatment of Ménière's disease: preliminary results. *Laryngoscope* 1997;107:83-9.
58. Youssef TF, Poe DS. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Ménière's disease. *Am J Otol* 1998;19:435-42.
59. Hoffer ME, Kopke RD, Weisskopf P, Gottshall K, Allen K, Wester D. Microdose gentamicin administration via the round window microcatheter: results in patients with Ménière's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001;942:46-51.
60. Seidman M. Continuous gentamicin therapy using an IntraEAR microcatheter for Ménière's disease: a retrospective study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:244-56.
61. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124:203-7.
62. Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:362-5.
63. Odkvist LM, Bergenius J, Möller C. When and how to use gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;526:54-7.
64. Beck C. Intratympanic application of gentamicin for treatment of Ménière's disease. *Keio J Med* 1986;35:36-41.
65. Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol* 1999;20:209-19.
66. Laitakari K. Intratympanic gentamycin in severe Ménière's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15:545-8.
67. Quaranta A, Scaringi A, Aloidi A, Quaranta N, Salonna I. Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicina. *Acta Otolaryngol* 2001;121:387-92.

