

Laura Gracia Simón

Evaluación del tratamiento intratimpánico con gentamicina y dexametasona en pacientes con enfermedad de Menière

Director/es

Muniesa del Campo, Ana
Valles Varela, Hector

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO
INTRATIMPÁNICO CON GENTAMICINA Y
DEXAMETASONA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE MENIÈRE**

Autor

Laura Gracia Simón

Director/es

Muniesa del Campo, Ana
Valles Varela, Hector

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

2019



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

Título de la tesis:
Evaluación del tratamiento intratimpánico con
gentamicina y dexametasona en pacientes con
enfermedad de Menière

Autora
Laura Gracia Simón

Directores
Héctor Vallés Varela
Ana Muniesa del Campo

Facultad de Medicina
2019

Universidad de Zaragoza

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

Evaluación del tratamiento intratimpánico con
gentamicina y dexametasona en pacientes con
enfermedad de Menière

Memoria presentada por **Laura Gracia Simón**

Para optar al grado de Doctor

Junio 2019



**Universidad
Zaragoza**

Dr. **HÉCTOR VALLÉS VARELA**, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia y Dra. **ANA MUNIESA DEL CAMPO**, Profesora Asociada del Departamento de Patología Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, como Directores,

CERTIFICAN:

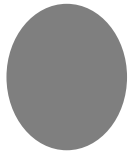
Que D^ª. **LAURA GRACIA SIMÓN** ha realizado bajo nuestra dirección los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada “**Evaluación del tratamiento intratimpánico con gentamicina y dexametasona en pacientes con enfermedad de Menière**” que se ajusta con el Proyecto de Tesis presentado y cumple las condiciones exigidas para optar al Grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza, por lo que autorizamos su presentación para que pueda ser juzgada por el Tribunal correspondiente.

Y para que conste, firmamos el presente certificado

En Zaragoza, a 7 de junio de 2019

Dr. Héctor Vallés Varela

Dra. Ana Muniesa del Campo



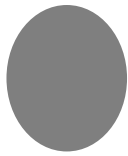
Índice

Índice	I
Índice de figuras	V
Índice de tablas	VII
Abreviaturas	XI
Resumen	XII
Summary	XIV
1. Introducción	1
1.1. Algunos aspectos anatómicos y fisiológicos de interés del oído interno	1
1.1.1. Laberinto óseo	1
1.1.1.1. Laberinto óseo posterior	1
1.1.1.2. Laberinto óseo anterior	2
1.1.2. Laberinto membranoso	3
1.1.2.1. Laberinto membranoso posterior	3
1.1.2.2. Laberinto membranoso anterior	4
1.2. Definición y clasificación de la enfermedad de Menière	7
1.2.1. Definición histórica de la enfermedad de Menière	7
1.2.2. Definición actual de la enfermedad de Menière	8
1.2.3. Clasificación y evaluación del tratamiento en la enfermedad de Menière	11
1.3. Epidemiología de la enfermedad de Menière	13
1.4. Etiología de la enfermedad de Menière	15
1.5. Fisiopatología de la enfermedad de Menière	19
1.5.1. Fisiopatología de los trastornos del equilibrio en la enfermedad de Menière	19
1.5.1.1. Teoría de la intoxicación perilinfática	20
1.5.1.2. Teoría micromecánica	20
1.5.1.3. Teoría de la disminución de flujo al saco endolinfático	20
1.5.2. Fisiopatología de la hipoacusia en la enfermedad de Menière	20
1.5.3. Fisiopatología del acúfeno en la enfermedad de Menière	21
1.6. Diagnóstico de la enfermedad de Menière	21
1.6.1. Criterios clínicos	21
1.6.2. Exploración física	23
1.6.2.1. Exploración física no instrumental	23
1.6.2.2. Exploración física instrumental	24
1.6.2.2.1. Valoración auditiva	24
1.6.2.2.2. Valoración vestibular	28
1.6.2.3. Pruebas de imagen y laboratorio	31

1.7. Tratamiento de la enfermedad de Menière	32
1.7.1. Aspectos históricos relevantes del tratamiento en la enfermedad de Menière	32
1.7.2. Estado actual del tratamiento en la enfermedad de Menière	34
1.7.2.1. Tratamiento farmacológico	34
1.7.2.1.1. Tratamiento en fase aguda	34
1.7.2.1.2. Tratamiento en fase intercrisis	35
1.7.2.2. Tratamiento quirúrgico	37
1.7.2.2.1. Tratamiento intratimpánico	37
1.7.2.2.2. Tratamiento quirúrgico no intratimpánico	43
1.7.3. Perspectivas de futuro	46
2. Justificación	49
3. Objetivos	51
3.1. Objetivo general	51
3.2. Objetivos específicos	51
4. Metodología	53
4.1. Diseño del estudio y selección de la muestra	53
4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión	53
4.1.1.1. Criterios de inclusión	53
4.1.1.2. Criterios de exclusión	53
4.1.2. Selección de la muestra	53
4.1.3. Procedimiento y técnica de aplicación	54
4.1.4. Obtención de datos	54
4.1.4.1. Datos epidemiológicos	54
4.1.4.2. Datos relativos al tratamiento	54
4.1.4.3. Datos relativos a la enfermedad	55
4.1.4.3.1. Síntoma acúfeno	55
4.1.4.3.2. Síntoma vértigo	56
4.1.4.3.3. Síntoma hipoacusia	56
4.1.4.4. Cronograma	57
4.1.5. Formularios para recogida de datos	57
4.2. Análisis estadístico	58
5. Resultados	61
5.1. Descripción de la muestra	61
5.1.1. Características epidemiológicas de la muestra	61
5.1.1.1. Sexo	61
5.1.1.2. Edad	61
5.1.1.3. Lateralidad de la enfermedad	61
5.1.2. Análisis de variables epidemiológicas de la muestra asociadas a la elección del tipo de tratamiento administrado	61

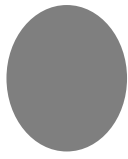
5.2. Descripción del tratamiento IT	62
5.2.1. Series de inyecciones	62
5.2.1.1. Tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones.....	63
5.2.1.2. Número de inyecciones por serie.....	67
5.2.1.3. Duración de las series de inyecciones.....	69
5.3. Resultados del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT	69
5.3.1. Características descriptivas de la muestra en relación al síntoma acúfeno	69
5.3.2. Evolución del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT	71
5.3.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma acúfeno	73
5.3.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma acúfeno	73
5.4. Resultados del síntoma vértigo tras la aplicación de tratamiento IT	75
5.4.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma vértigo	75
5.4.2. Evolución del síntoma vértigo tras la aplicación del tratamiento IT	75
5.4.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma vértigo	77
5.4.4. Análisis comparativo de la eficacia de la GM-IT y DEX-IT en el síntoma vértigo	79
5.5. Resultados del síntoma hipoacusia tras la aplicación del tratamiento IT	82
5.5.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma hipoacusia	82
5.5.2. Evolución de la audición tras la aplicación del tratamiento IT	83
5.5.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma hipoacusia	85
5.5.4. Análisis comparativo del impacto producido por la GM-IT y la DEX-IT en la audición.....	88
5.6. Resultados sobre ototoxicidad tras la aplicación de tratamiento IT.....	91
5.7. Análisis de la influencia de cada uno de los síntomas de la triada clásica de la EM (vértigo, acúfeno e hipoacusia) entre sí	94
5.7.1. Asociación entre vértigo y acúfeno	94
5.7.2. Asociación entre vértigo e hipoacusia	95
5.7.3. Asociación entre acúfeno e hipoacusia	95
6. Discusión	97
6.1. Descripción de la muestra	97
6.1.1. Características epidemiológicas de la muestra	97
6.1.1.1. Sexo	97
6.1.1.2. Edad	98
6.1.1.3. Lateralidad de la enfermedad	98
6.1.2. Análisis de variables epidemiológicas asociadas a la elección del tipo de tratamiento administrado	98
6.2. Descripción del tratamiento IT	98
6.2.1. Series de inyecciones	99
6.2.1.1. Tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones	100
6.2.1.2. Número de inyecciones por serie	102
6.2.1.3. Duración de las series de inyecciones	103

6.3. Resultados del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT	103
6.3.1. Características descriptivas de la muestra en relación al síntoma acúfeno	103
6.3.2. Evolución del síntoma acúfeno tras la aplicación del tratamiento IT	104
6.3.3. Influencia de la severidad del síntoma acúfeno en la elección del tipo de tratamiento IT administrado	105
6.3.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma acúfeno	105
6.4. Resultados del síntoma vértigo tras la aplicación de tratamiento IT	106
6.4.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma vértigo	106
6.4.2. Evolución del síntoma vértigo tras la aplicación del tratamiento IT	106
6.4.3. Influencia de la severidad del síntoma vértigo en la elección del tipo de tratamiento IT administrado	107
6.4.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma vértigo	108
6.5. Resultados del síntoma hipoacusia tras la aplicación del tratamiento IT	111
6.5.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma hipoacusia	111
6.5.2. Evolución de la audición tras la aplicación del tratamiento IT	112
6.5.3. Influencia del grado de hipoacusia pretratamiento en la elección del tipo de tratamiento IT administrado	114
6.5.4. Análisis comparativo del impacto producido por la GM-IT y la DEX-IT en la audición ..	115
6.6. Discusión de nuestros resultados sobre ototoxicidad tras la aplicación del tratamiento IT	117
6.7. Análisis de la asociación existente entre la evolución de los síntomas de la triada clásica de la EM (vértigo, acúfeno y audición)	119
6.7.1. Asociación entre vértigo y acúfeno	119
6.7.2. Asociación entre vértigo e hipoacusia	120
6.7.3. Asociación entre acúfeno e hipoacusia	121
7. Conclusiones	123
8. Bibliografía	125
9. Anexos	143
9.1. Informe del CEICA	143



Índice de figuras

Figura 1.1. Elementos de la cóclea	2
Figura 1.2. Canal coclear	5
Figura 1.3. Células del órgano de Corti	6
Figura 1.4. Comunicación original de Menière en Gazzette Médicale de Paris, 1861	8
Figura 1.5. Propuesta de algoritmo ICON (<i>International Consensus</i>) para el tratamiento de la enfermedad de Menière	45
Figura 4.1. Formulario para la recogida de datos demográficos y clínicos	58
Figura 4.2. Formulario para la recogida de datos del tratamiento	58
Figura 4.3. Formulario para la recogida de datos de evaluación clínica	58
Figura 5.1. Comparación del tiempo libre de enfermedad entre administración de primera serie de inyecciones y administración de segunda serie de inyecciones entre GM-IT y DEX-IT	65
Figura 5.2. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de DEX-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones	65
Figura 5.3. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de GM-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones	66
Figura 5.4. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de DEX-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones en periodo de seguimiento acotado	66
Figura 5.5. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de GM-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones en periodo de seguimiento acotado	67

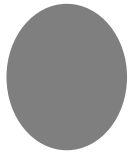


Índice de tablas

Tabla 1.1. Categorías diagnósticas según los criterios del Committee on Hearing and Equilibrium (1995)	9
Tabla 1.2. Criterios diagnósticos según revisión por Barany Society, 2015 (López Escames y cols, 2015)	10
Tabla 1.3. Clasificación por estadios de Shea (1993)	10
Tabla 1.4. Clasificación del grado de HE usando RMN para su determinación (Nakashima y cols, 2009)	11
Tabla 1.5. Estadios de la EM definitiva (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)	12
Tabla 1.6. Clasificación de la frecuencia de crisis vertiginosas para la evaluación del tratamiento en EM (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)	12
Tabla 1.7. Escala funcional del vértigo (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)	12
Tabla 1.8. Enfermedades autoinmunes que pueden afectar al oído interno (García Berrocal y Ramírez Camacho, 2009)	17
Tabla 1.9. Fármacos utilizados en la fase aguda de la EM	35
Tabla 1.10. Clasificación de los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del vértigo	43
Tabla 5.1. Relación del sexo con la edad (años).....	61
Tabla 5.2. Asociación entre tipo de tratamiento recibido y lateralidad de la enfermedad.....	62
Tabla 5.3. Relación entre tipo de tratamiento recibido y sexo.....	62
Tabla 5.4. Relación del nº de series de inyecciones recibidas por paciente.....	63
Tabla 5.5. Relación de nº de series de inyecciones recibidas por paciente según tipo de tratamiento recibido (DEX-IT o GM-IT).....	63
Tabla 5.6. Intervalo de tiempo (meses) entre series de inyecciones estratificado por tipo de tratamiento	64
Tabla 5.7. Número de inyecciones por serie según tratamiento recibido	67
Tabla 5.8. Número de inyecciones por serie según tipo de tratamiento recibido estratificado por orden de series de inyecciones.....	68
Tabla 5.9. Número de inyecciones administradas con GM-IT o DEX-IT en función de orden de serie de inyecciones	68
Tabla 5.10. Duración de tratamiento (días) en función de orden de serie de inyecciones.....	69
Tabla 5.11. Grado de incapacidad del acúfeno pretratamiento evaluado por escala subjetiva en función del sexo	70
Tabla 5.12. Grado de incapacidad del acúfeno pretratamiento evaluado por escala subjetiva en función de lateralidad.....	70
Tabla 5.13. Asociación entre orden de serie de inyecciones y severidad, evaluada con escala subjetiva	70

Tabla 5.14. Evolución de la percepción del acúfeno, según escala subjetiva, en función de orden de tanda de tratamiento administrada	71
Tabla 5.15. Asociación entre momento de evaluación y variación de la percepción del acúfeno evaluado por escala subjetiva	72
Tabla 5.16. Asociación entre evolución del acúfeno y grado de severidad de acúfeno pretratamiento evaluado con escala subjetiva	72
Tabla 5.17. Elección de tratamiento según grado de incapacidad pretratamiento de acúfeno evaluado con escala subjetiva	73
Tabla 5.18. Comparación de GM-IT y DEX-IT en el impacto del acúfeno evaluado por escala subjetiva	73
Tabla 5.19. Comparación del impacto de DEX-IT y GM-IT en la percepción del acúfeno evaluado por escala subjetiva estratificada por momentos de evaluación	74
Tabla 5.20. Nivel de la escala funcional pretratamiento previo a tratamiento según sexo	75
Tabla 5.21. Nivel de escala funcional pretratamiento según lateralidad	75
Tabla 5.22. Evolución del nivel de la escala funcional del vértigo según sexo	76
Tabla 5.23. Evolución de los niveles de la escala funcional según lateralidad	76
Tabla 5.24. Nivel de escala funcional de vértigo según orden de series de inyecciones administrada	77
Tabla 5.25. Evolución del vértigo (evaluado por variación en los niveles de la escala funcional del vértigo), según orden de serie de inyecciones administrada	77
Tabla 5.26. Elección de tipo de tratamiento (DEX-IT o GM-IT) según grado de discapacidad pretratamiento, evaluado por escala funcional de vértigo	78
Tabla 5.27. Evolución de niveles de la escala funcional del vértigo según tipo de tratamiento administrado	78
Tabla 5.28. Evolución de la escala funcional del vértigo según tipo de tratamiento administrado estratificando por niveles de incapacidad pretratamiento	79
Tabla 5.29. Variación de nivel en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación	80
Tabla 5.30. Variación de nivel en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación, agrupando la variación de la escala funcional en tres categorías	80
Tabla 5.31. Variación en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación y tipo de tratamiento administrado	81
Tabla 5.32. Variación en la escala funcional del vértigo, según momento de evaluación y tipo de tratamiento administrado, agrupando variación en tres niveles	82
Tabla 5.33. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y sexo	82
Tabla 5.34. Audición media pretratamiento (dB) según sexo	83
Tabla 5.35. Asociación entre grado de hipoacusia y lateralidad de oído tratado	83
Tabla 5.36. Audición media pretratamiento (dB) según lateralidad de oído tratado	83
Tabla 5.37. Asociación entre número serie de inyecciones administrada y grado de hipoacusia pretratamiento	84

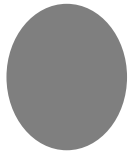
Tabla 5.38. Audición media pretratamiento (dB) según el orden de serie de inyecciones recibida	84
Tabla 5.39. Evolución de la audición, según variación de estadios de hipoacusia, estratificando por plazo de evaluación	85
Tabla 5.40. Asociación entre tipo de tratamiento IT administrado y grado de hipoacusia pretratamiento	85
Tabla 5.41. Audición media pretratamiento expresada en dB según tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT)	86
Tabla 5.42. Relación entre tipo de tratamiento y grado de hipoacusia pretratamiento estratificado por orden de series de inyecciones.....	86
Tabla 5.43. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y DEX-IT en función de orden de series de inyecciones.....	87
Tabla 5.44. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y GM-IT en función de orden de series de inyecciones	87
Tabla 5.45. Cambios en la audición según el tratamiento administrado (DEX-IT o GM-IT) estratificado por plazos de evaluación	88
Tabla 5.46. Cambios en la audición según el tratamiento administrado (DEX-IT o GM-IT) estratificado por plazos de evaluación y agrupando variación de la audición en tres categorías.....	89
Tabla 5.47. Asociación entre evolución de audición y evolución de vértigo de los casos tratados con DEX-IT	90
Tabla 5.48. Asociación entre evolución de audición y evolución de vértigo de los casos tratados con GM-IT	90
Tabla 5.49. Variación del estadio de la audición según tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT)	91
Tabla 5.50. Cambios en la audición según el plazo de evaluación	92
Tabla 5.51. Asociación entre evolución de incapacidad, según escala funcional de vértigo, y evolución de acúfeno, según escala subjetiva	94
Tabla 5.52. Asociación entre variación en la escala funcional del vértigo y variación en la audición	95
Tabla 5.53. Asociación entre variación del acúfeno y variación de la audición	95



Abreviaturas

AAO-HNS	<i>American Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery</i>
AEM	Agencia Europea de Medicamentos
AICA	Arteria cerebelosa antero-inferior
ATL	Audiometría tonal liminar
Cmax	Concentración máxima
CAI	Conducto auditivo interno
CEICA	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
CHAMP	<i>Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure</i>
CSC	Canales semicirculares
CSS	Canal semicircular superior
CSE	Canal semicircular externo
CSP	Canal semicircular posterior
CREB	<i>Calcium Response Element Binding Protein</i>
dB	Decibelios
DEX	Dexametasona
EAONO	Academia Europea de Otología y Otoneurología
ECoG	Electrococleografía
EEV	<i>European Evaluation of Vertigo</i>
EM	Enfermedad de Ménière
ENG	Electronistagmografía
GM	Gentamicina
Hz	Herzios
KHz	Kiloherzios
HE	Hidrops endolinfático
HNS	Hipoacusia neurosensorial
IT	Intratimpánico
JSER	<i>Japan Society for Equilibrium Research</i>
LCR	Líquido cefalorraquídeo
MC	Microfónico coclear
ms	Milisegundos
NAC	Nistagmo de agitación cefálica
OD	Oído derecho
OEA	Otoemisiones acústicas
OI	Oído izquierdo
PA	Potencial de acción

PEATC	Potencial evocado auditivo de tronco cerebral
PS	Potencial de sumación
RMN	Resonancia magnética nuclear
SNC	Sistema nervioso central
SV	<i>Sway velocity</i>
THI	Tinnitus Handicap Inventory
VEMP	Potenciales vestibulares evocados miogénicos
cVEMP	Potenciales miogénicos evocados vestibulares cervicales
oVEMP	Potenciales miogénicos evocados vestibulares oculares
VHQ	<i>Vertigo Handicap Questionnaire</i>
VNG	Videonistagmografía
VOR	Reflejo vestíbulo-óculo-motor
VPPB	Vértigo posicional paroxístico benigno
3T	3 teslas
3D	3 dimensiones



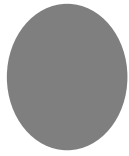
Resumen

La enfermedad de Menière (EM) se caracteriza por crisis de vértigo, acúfeno y pérdida auditiva, entre otros síntomas. Se estima que hasta un 80% de los casos alcanzan un buen control de los síntomas vertiginosos con cambios en los hábitos de vida y con tratamiento farmacológico; pero entre un 5-25% de los casos, no conseguirán controlar sus síntomas y precisarán tratamiento intratimpánico (IT). Se ha comprobado la eficacia de dos tratamientos intratimpánicos para la EM: gentamicina (GM) y corticoides, pero no existe consenso en el tipo de tratamiento a utilizar, la pauta de administración, o la concentración más indicada en cada caso. Nuestro objetivo ha sido comparar la eficacia de la GM intratimpánica (GM-IT) con la dexametasona intratimpánica (DEX-IT) como tratamiento en cada uno de los síntomas que definen la EM (crisis de vértigo, acúfeno y pérdida auditiva).

Se realizó un estudio observacional y longitudinal, utilizando datos históricos de 73 pacientes con EM unilateral, que fueron tratados con GM-IT o DEX-IT entre 1999 y 2014. Todos los pacientes fueron seguidos durante un periodo de al menos 18 meses. La pauta de administración, tanto con GM-IT, como con DEX-IT, fue a demanda, dando por finalizada una serie de inyecciones cuando se conseguía la reducción de la intensidad o la frecuencia de las crisis vertiginosas, o cuando se advirtieron signos de ototoxicidad, o cuando tras un máximo de cinco inyecciones, el paciente no refería mejoría y precisaba cambiar a otra modalidad de tratamiento.

Veinticuatro pacientes fueron tratados con DEX-IT y 49 con GM-IT. El tiempo medio, entre la primera serie de inyecciones, y la siguiente, en los pacientes tratados con DEX-IT, fue de 9,6 meses; y 32,4 meses en los tratados con GM, aunque sin diferencias significativas ($p=0,116$). Los pacientes tratados con DEX-IT recibieron, de media, en la primera serie, 2,75 inyecciones; y los tratados con GM-IT, 1,94 inyecciones ($p=0,005$). En el seguimiento a corto plazo (15 días tras la aplicación del tratamiento IT), un 37,5% de los pacientes tratados con DEX-IT mejoraron de su síntoma acúfeno frente al 23,6% de los tratados con GM ($p=0,031$). Sin embargo, la GM-IT alcanzó porcentajes más altos de mejoría, respecto al control de los síntomas vertiginosos (70,7%), comparada con la DEX-IT (46,2%), ($p=0,027$), sin observarse deterioro significativo en la audición con ninguno de los tratamientos comparados.

La GM-IT en comparación con la DEX-IT, consigue, con un menor número de inyecciones por serie, un mayor control de los síntomas vertiginosos, alcanzando un grado más elevado de mejoría en la calidad de vida de los pacientes con EM refractaria, y sin observar deterioro significativo en la audición.



Summary

Ménière's disease is characterised by severe vertigo attacks, tinnitus and hearing loss, among others. Success rate is reported to be around 80% with modification of diet and pharmacological treatments, but in between 5-25% of cases, the disease progresses and the symptoms become intractable and will require intratympanic (IT) treatment. Two effective intratympanic treatments exist for refractory unilateral Ménière's disease: gentamicin (GM) and steroids, but there is no consensus on the type of treatment, the administration schedule or the concentration indicated in each case. We aimed to compare the efficacy between intratympanic GM (GM-IT) and intratympanic dexamethasone (DEX-IT) in each of the symptoms that define MD (vertigo attacks, tinnitus and hearing loss).

A longitudinal observational study was conducted using historical data from 73 patients with unilateral MS who were treated with GM-IT or DEX-IT between 1999 and 2014. All patients had at least 18 months follow-up. On demand administration was used both gentamicin and dexamethasone, and finished treatment was considered when the intensity or frequency of vertiginous attacks was reduced, or when signs of ototoxicity were noticed, or when after a maximum of five injections, patients did not achieve subjective improvement and a different therapy was needed.

Twenty-four patients received DEX-IT, and 49 patients received GM-IT. The mean time, in the dexamethasone group, between first round of treatment and the repetition, was 9.6 months, whereas in the gentamicin group it was 32.4 months, although with no difference between groups ($p=0.116$). Dexamethasone patients received a mean of 2,75 injections compared to 1.94 in the gentamicin group ($P=0.005$). In the short-term follow-up (15 days after the application of the IT treatment), 37.5% of the patients treated with DEX-IT, improved their tinnitus symptoms, compared to 23.6% of those treated with GM ($p=0.031$). However, the GM-IT obtained a better control of the vertiginous symptoms (70.7%) than the DEX-IT (46.2%), ($p=0.027$) without significance changes on hearing loss with any of the treatments compared.

Subjects receiving IT gentamicin reach, with fewer injections per treatment, a significantly improvement of vertiginous symptoms and better quality of life than subjects receiving IT dexamethasone. Audiometric outcomes were similar between the groups.

1

Introducción

1.1. Algunos aspectos anatómicos y fisiológicos de interés del oído interno

El oído interno se sitúa en el interior del hueso temporal y está constituido por una porción ósea, denominada laberinto óseo o cápsula ótica, que puede considerarse una envoltura de hueso compacto que envuelve al laberinto membranoso.

1.1.1. Laberinto óseo

Desde un punto de vista topográfico, el laberinto óseo puede diferenciarse en laberinto posterior y laberinto anterior. El laberinto óseo posterior se diferencia, a su vez, en vestíbulo, canales semicirculares (CSC) y acueducto del vestíbulo. En el laberinto óseo anterior distinguimos la cóclea y el acueducto de la cóclea (Campos y López-Cepero, 2009).

1.1.1.1. Laberinto óseo posterior

En la parte central del laberinto óseo posterior se encuentra el vestíbulo, que es una cavidad ósea labrada en la porción petrosa del hueso temporal, y que se sitúa entre el conducto auditivo interno y la caja del tímpano. Se continúa con la cóclea por su parte más anterior, con los CSC por su parte posterior y superior, y con la fosa craneal posterior a través del acueducto del vestíbulo. Tiene una forma ovoide irregular y sus paredes muestran distintos orificios correspondientes a los CSC, las ventanas redonda y oval, la porción inicial de la cóclea, el acueducto del vestíbulo y pequeñas perforaciones que permiten el paso de las ramas del nervio vestibular superior e inferior.

Los CSC constituyen tres tubos huecos denominados: canal externo u horizontal, anterior o superior, y posterior. Tienen forma de bucle incompleto de 7 a 8 mm de diámetro, y se abren al vestíbulo por sus dos extremos. Uno de ellos se encuentra dilatado y es el que corresponde al extremo ampular, que es el asiento de una zona perforada para el paso de las ramas de los nervios ampulares.

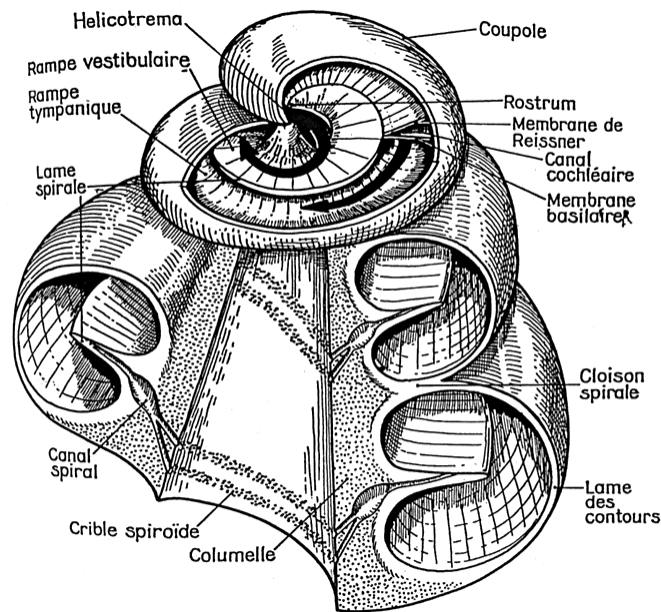
La orientación de estos canales tiene un gran interés fisiológico: en cada lado de la cabeza, los CSC se hallan dispuestos en sentido perpendicular entre sí, de manera que están orientados en los tres planos del espacio. Por otra parte, existe una correspondencia en la orientación espacial entre los canales de uno y otro lado: así, el canal superior de un lado se encuentra en el mismo plano espacial que el canal posterior del otro lado.

El acueducto del vestíbulo es un canal de dimensiones reducidas que conecta el vestíbulo con el endocráneo, a nivel de la fosa craneal posterior, y contiene el canal endolinfático y una vena satélite. Tras haber perforado la cortical petrosa, el acueducto del vestíbulo se abre por la cara postero-superior del hueso, a través de un orificio de asiento variable. La mayoría de las veces se sitúa a mitad de camino entre el seno lateral y el conducto auditivo interno (aproximadamente 10 mm detrás del conducto auditivo interno). Esta apertura del acueducto del vestíbulo corresponde al saco endolinfático.

1.1.1.2. Laberinto óseo anterior

Está constituido por la cóclea ósea, que recibe su nombre por su forma de caracol, y el acueducto de la cóclea (Figura 1.1).

Figura 1.1. Elementos de la cóclea



Fuente: Legent y cols, 1957

A su vez, la cóclea se constituye de tres partes:

- Un eje central o columela, también llamado modiollo: tiene forma de cono y su base está perforada por numerosos pequeños canales que se encuentran dispuestos siguiendo una doble línea espiral, *la criba espiroidea*, paralela al eje de giro de la *lámina de los contornos*, de la cual hablaremos a continuación. Estos canales desembocan en un conducto excavado de la columela, que es el *canal de Rosenthal* o *canal espiral*, el cual aloja al ganglio de Corti.
- Una formación tubular ósea o lámina de los contornos: mide, aproximadamente, 30 mm de longitud y gira en torno a la columela describiendo, de este modo, una serie de espiras con un radio y un calibre progresivamente decreciente de abajo a arriba. Cada especie animal tiene un número determinado de espiras, según el desarrollo de su oído y el grado de evolución alcanzado. En el ser humano la lámina de los contornos tiene un recorrido de dos vueltas y media aproximadamente (de Juan Beltrán y cols, 2013).
- Lamela ósea o lámina espiral: acompaña prácticamente en todo su recorrido a la lámina de los contornos. Un extremo emerge de la columela y el otro extremo queda libre dando inserción a la *membrana basilar* que completa la lámina espiral por el extremo distal. De esta manera, quedan constituidos dos compartimentos en la cóclea: compartimento superior o rampa vestibular y compartimento inferior o rampa timpánica. Así, una sola lámina de hueso compacto constituye la partición entre el techo de una espira y el suelo de la espira siguiente.

Los dos extremos de la formación tubular o lámina de los contornos ofrecen particularidades: por un lado, la cúpula de la cóclea, formada por la tercera espira, está separada de la cima de la

columela por toda la altura de esta espira. La parte terminal de la lámina espiral se desinserta de la columela y queda enteramente libre dibujando un “gancho” que es denominado *rostrum* o *hamulus*. De esta manera se forma un orificio entre la parte terminal de la membrana basilar y el *rostrum*, denominado *helicotrema*, que es la zona por donde las dos rampas cocleares, timpánica y vestibular, se comunican entre ellas (Sterkers y cols, 1988). Por otro lado, el extremo inferior del tubo óseo o lámina de los contornos, corresponde a la porción horizontal no espiral de la cóclea y forma parte del suelo del vestíbulo.

En el laberinto óseo anterior se encuentra también el acueducto de la cóclea que es un canal óseo, más estrecho que el acueducto del vestíbulo, que pone en contacto el espacio perilinfático de la cóclea con los espacios subaracnoideos de la fosa cerebelosa.

1.1.2. Laberinto membranoso

Es el conjunto de las cavidades de tejido conjuntivo-epitelial que soportan los elementos sensitivos del oído interno. Estas cavidades se comunican, entre ellas, por una serie de canales y forman un sistema cerrado ocupado por contenido líquido.

Al igual que el laberinto óseo, el laberinto membranoso se puede dividir también en laberinto posterior y laberinto anterior. El laberinto membranoso posterior soporta los elementos sensitivos del órgano del equilibrio y comprende los canales semicirculares y el vestíbulo membranoso formado por el utrículo y el sáculo. Dentro del laberinto membranoso posterior será necesario también distinguir el sistema endolinfático. El laberinto membranoso anterior es el asiento de los receptores periféricos del órgano de la audición y está constituido por el canal membranoso coclear.

1.1.2.1. Laberinto membranoso posterior

Los canales membranosos semicirculares se encuentran alojados en los canales óseos anteriormente citados, adoptando la misma dirección, longitud y configuración que su cubierta ósea, pero los ocupan sólo de manera incompleta ya que su calibre es aproximadamente un cuarto del calibre óseo. Presentan dos extremidades: un extremo ampular y otro no ampular. Los extremos ampulares de cada uno de los conductos se abren al utrículo, en ellos asientan las crestas ampulares, y es en estas crestas ampulares donde se localizan las diferentes células epiteliales, formadas por células de sostén y células sensitivas, que, a través de su excitación fisiológica permitirán percibir la velocidad del movimiento angular.

EL utrículo y el sáculo se presentan como dos vesículas desplazadas hacia la pared ósea interna. El utrículo ocupa la parte superior y posterior del vestíbulo óseo y es el receptor de los extremos ampulares y no ampulares de los conductos semicirculares. El sáculo es mucho más pequeño que el utrículo; de su parte más inferior emerge un conducto denominado *ductus reuniens* o *canal de Hensen* que comunica el sáculo con el canal coclear. Los órganos receptores sensitivos o *máculas* están situados en el suelo del utrículo, y en la cara profunda del sáculo en una posición semivertical. La mácula contiene células de soporte y células ciliares, rodeadas por una membrana otolítica compuesta por una sustancia gelatinosa de base donde se sitúan los otolitos: cristales inorgánicos microscópicos, compuestos principalmente de un carbonato de calcio denominado aragonita. La excitación fisiológica de estas células permite percibir la velocidad lineal.

De la cara interna del utrículo nace el canal utricular y de la cara posterior del sáculo, el canal sacular: ambos se reúnen en forma de “Y” para dar lugar al *conducto endolinfático* o *acueducto vestibular* que desemboca en el saco endolinfático.

Todo ello conforma el sistema endolinfático, que incluye el canal utricular y sacular, el conducto endolinfático y el saco endolinfático.

El saco endolinfático es la porción más distal del sistema endolinfático. Está situado en una envoltura conjuntiva muy vascularizada. Por su zona posterior está separado del cerebelo por la duramadre a la cual se adhiere íntimamente. Su actividad aumenta ante traumas laberínticos, como puede ser la enfermedad de Menière (EM), o la inyección de partículas extrañas en el laberinto (Lundquist, 1976). Las células claras y oscuras del epitelio de su porción intermedia son capaces de reabsorber el líquido endolinfático, y fagocitar detritus celulares, respectivamente, por lo que se admite que su disfunción podría intervenir en la aparición de la EM. Debido a su tamaño y a su localización, los estudios experimentales son difíciles de ejecutar, pero es indiscutible que esta estructura interviene en la regulación de los flujos hídricos y electrolíticos en los compartimentos laberínticos.

Otro factor importante en la regulación del líquido endolinfático es la vascularización, ya que el aporte sanguíneo tiene un papel crucial en el mantenimiento de la homeostasis de los líquidos laberínticos y, en parte por ello, en la nutrición del neuroepitelio. La circulación del oído interno es de carácter terminal, es decir, los vasos que lo alcanzan son únicos, si bien, se continúan con las correspondientes formaciones venosas. Esta “terminalidad” hace crítico cualquier compromiso vascular, incluso distalmente, fundamentalmente en el laberinto membranoso anterior, que soporta peor el déficit de irrigación, que el posterior (Belinchon, 2009).

La vascularización del laberinto membranoso es enteramente independiente de la vascularización de la cápsula ótica y toda la vascularización arterial depende de una sola arteria: la arteria auditiva interna o arteria laberíntica. Lo más frecuente es que la arteria auditiva interna nazca de un bucle de la arteria cerebelosa antero-inferior (AICA), también denominada arteria cerebelosa media, que es rama de la arteria basilar, pero también puede nacer de forma directa de la arteria basilar. Penetra por el conducto auditivo interno (CAI) irrigando los nervios, la duramadre y el hueso adyacente y, en el mismo conducto, se divide en dos ramas: arteria vestibular anterior y la coclear común. La arteria vestibular anterior se divide en distintas ramas para el utrículo, canales semicirculares superior y externo (CSS y CSE), y una pequeña parte del sáculo; y la arteria coclear común se divide, a su vez, en dos ramas: la arteria coclear principal y la arteria cocleo-vestibular. La arteria coclear principal irriga fundamentalmente el laberinto anterior. La arteria cócleo-vestibular se divide en una pequeña arteria, llamada arteria coclear, que irriga el cuarto basal de la cóclea y de la columela, y otra arteria denominada arteria vestibular posterior, que irriga la mayor parte del sáculo y la ampolla del conducto semicircular posterior (CSP). Una parte mayoritaria de la irrigación arterial del laberinto membranoso posterior está destinada a las máculas y las crestas ampulares.

1.1.2.2. Laberinto membranoso anterior

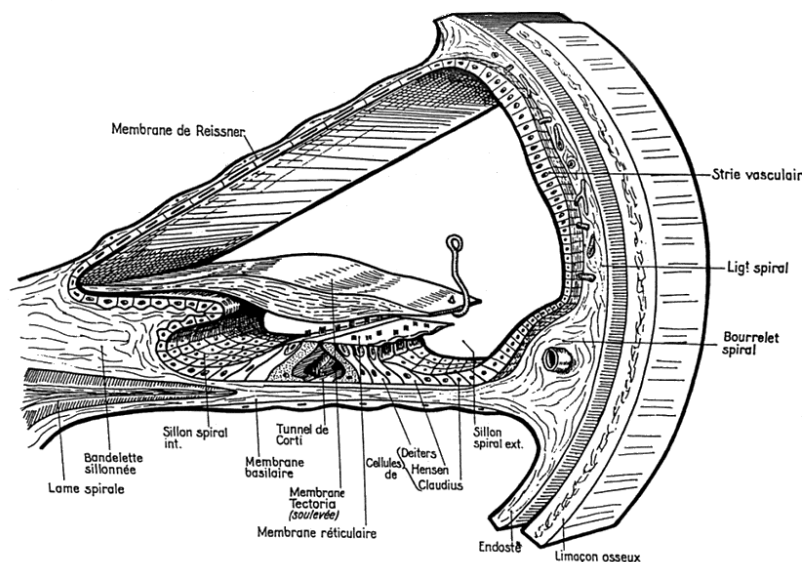
En el laberinto membranoso anterior o canal coclear podemos distinguir dos porciones: una porción horizontal muy corta, y una porción espiral mucho más larga que reproduce el trayecto de la cóclea ósea.

En el eje central del túnel óseo coclear se encuentra una formación óseo-membranosa constituida por: la lámina espiral, que sería su parte ósea, y la membrana basilar, que es la continuación de la lámina espiral por su extremo distal, formada por tejido conjuntivo complejo. Esta formación óseo-membranosa genera dos compartimentos: la rampa timpánica y la rampa vestibular, y está tapizada por una finísima capa de periostio endolaberíntico que se engruesa en dos zonas:

- En la periferia, formando el *ligamento espiral*. La cara interna de este ligamento espiral presenta cuatro relieves: *la cresta*, eminencia sobre la que se inserta la *membrana de Reissner*; el *rodete espiral*, que es un relieve formado por un canal venoso subyacente; la *cresta basilar*, sobre la que se inserta la membrana basilar; y la *estría vascular*, que tapiza en sus dos tercios superiores al ligamento espiral y constituye el único epitelio vascularizado del organismo, cuya función principal es la producción de endolinfa. Estructuralmente, la estría vascular está constituida por un epitelio estratificado, con capilares en su seno. El epitelio está formado por tres tipos de células: las células basales, las células intermedias y las células superficiales o marginales (Patuzzi, 2011).
- En el extremo columelar de la cara vestibular de la lámina espiral, formando el llamado *labio del limbo*.

Estas dos formaciones periósticas engrosadas corresponden a la zona de inserción de la membrana de Reissner, que es una fina capa de tejido conjuntivo que separa el canal coclear de la rampa vestibular. Así pues, el canal coclear es un túnel triangular con un recorrido espiral que conforma la rampa central de la cóclea (Figura 1.2) y está limitado por la membrana de Reissner, la porción del ligamento espiral que se sitúa entre la membrana basilar y la membrana de Reissner, y por la porción periférica de la lámina espiral y la membrana basilar, que da soporte por su cara vestibular al órgano de Corti.

Figura 1.2. Canal coclear



Fuente: Legent y cols, 1957

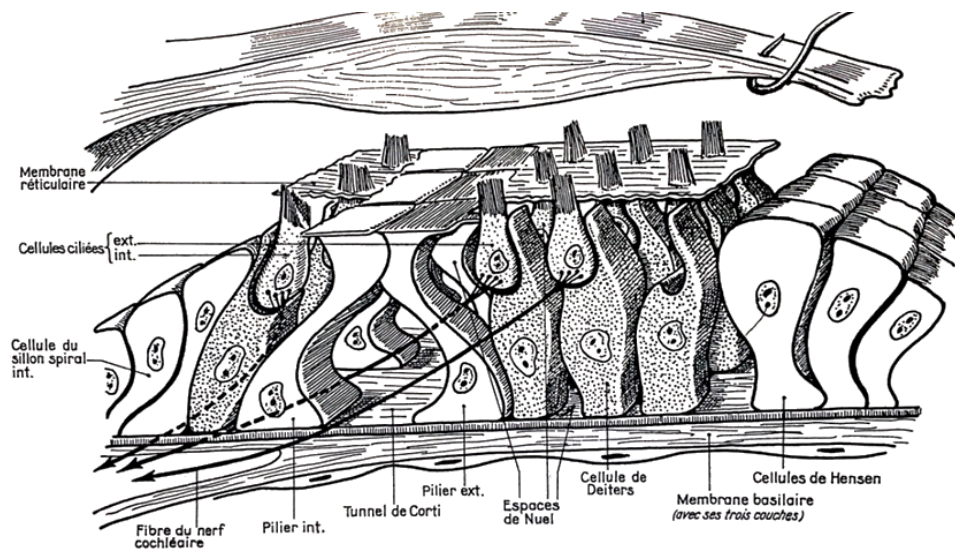
De esta manera, la cóclea consta de tres cámaras longitudinales llenas de fluido: rampa timpánica, rampa vestibular, y rampa media o coclear. La rampa vestibular y la rampa timpánica contienen líquido perilinfático: un líquido cuya composición iónica se asemeja a la de otros

fluidos extracelulares. La rampa media, situada entre las dos rampas anteriores contiene endolinfa, con una composición semejante a los fluidos intracelulares: una concentración alta de potasio, y baja concentración de sodio, que le confiere un gran potencial eléctrico positivo.

El órgano de Corti es la porción sensitiva del canal coclear. Está formado por un elevado número de células de un alto grado de diferenciación (Figura 1.3): *las células de sostén*, que se encuentran fijas sobre la membrana basilar, y entre las que distinguimos las *células de Deiters*, que son células piramidales de sostén de las células ciliadas externas y de las células ciliadas internas; y otros tipos de células, como son las *células de Hensen* y las *células de Claudius*.

Las *células sensitivas* corresponden a las células ciliadas y se encuentran dispuestas en cuatro hileras: tres hileras de células ciliares externas, y otra hilera de células ciliares internas, mediales al túnel. Se calculan unas 20.000 células ciliares externas y 3.500 células ciliares internas en cada cóclea humana.

Figura 1.3. Células del órgano de Corti



Fuente: Legent y cols, 1957

El órgano de Corti, a su vez, consta de diferentes membranas que permiten los movimientos de desplazamiento de las células y, con ello, la despolarización de las mismas: la *membrana reticular*, formada por fibras de colágeno, en relación con los polos apicales de las células de Deiters y las células ciliadas externas e internas; la *membrana tectorial*, elástica y gruesa, que recubre por fuera el órgano de Corti y que juega un papel importante en la fisiología de la audición, de manera que su desplazamiento es lateral con respecto a la membrana basilar y produce una deflexión de los cilios; y la *membrana basilar*, que tiene una estructura tonotópica, de tal manera que varía en masa y rigidez a lo largo de su longitud, por lo que su frecuencia de resonancia cambia según su posición, cerca de la ventana oval es más gruesa y rígida, pero a medida que se acerca al vértice de la cóclea o helicotrema, se vuelve más delgada y flexible. Este hecho afecta a la velocidad de propagación de las ondas sonoras y es responsable, en parte, del fenómeno de selectividad de frecuencias del oído interno. La membrana basilar está dividida en tres porciones, cada una con un rango de frecuencias: la porción apical (20 a 200 Hz), la porción media (200 Hz a 2kHz), y la porción basilar (2 kHz a 20kHz).

En cuanto a la inervación del órgano de Corti, los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas, que se ramifican alrededor de las bases de sus células ciliares, se hallan en el *ganglio espiral*, situado en el espesor de la columela o modiollo. Entre el 90-95% de las neuronas sensitivas inervan las células ciliares internas; sólo el 5 al 10% inerva las células ciliares externas, más numerosas. Por el contrario, la mayoría de las fibras eferentes en el nervio auditivo termina en las células ciliares externas. Los axones de las neuronas aferentes que inervan las células ciliares forman la división auditiva (coclear) del VIII par craneal (Robles y Ruggero, 2001).

1.2. Definición y clasificación de la enfermedad de Menière

1.2.1. Definición histórica de la enfermedad de Menière

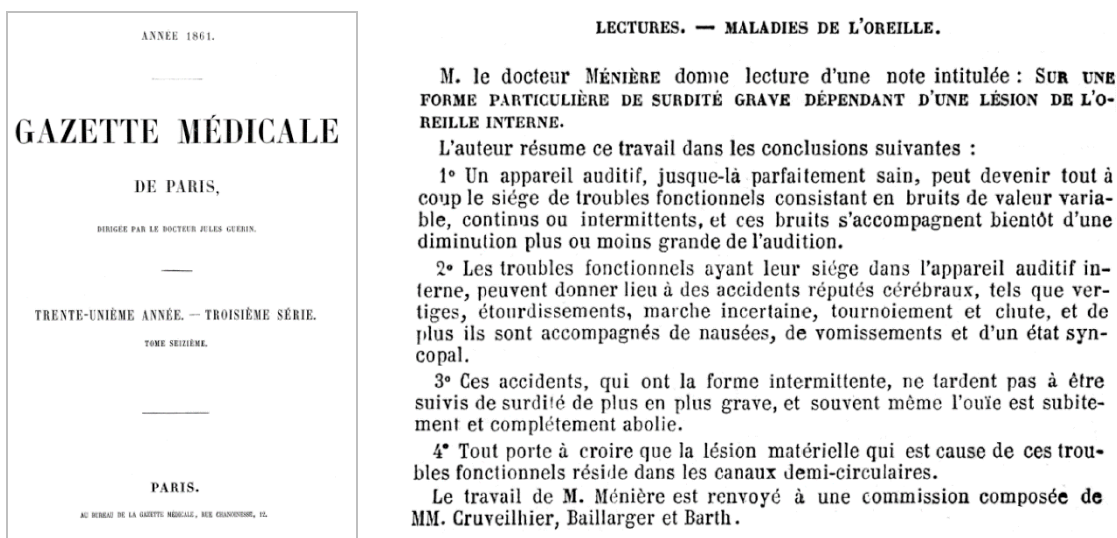
La importancia del concepto histórico de la EM está justificada por el hecho de que un proceso patológico, manifestado por un vértigo, fue atribuido a una lesión localizada en el oído interno, lo que inició una nueva forma de entender dicho síntoma.

Prosper Menière, el tercero de cuatro hermanos, nació el 18 de junio de 1799 en Angers (Francia). En 1816 dejó el Liceo para entrar en la Escuela de Medicina de París, acabando brillantemente la licenciatura en el año 1826. Tras varios años de convulsos acontecimientos y dedicación a la medicina, en 1836 quedó vacante un puesto de médico en el Instituto Nacional de Sordomudos en París, para el que es propuesto como candidato. Desde ese momento, según relató el propio Menière, dedicó su vida a la otología “no por gusto, sino por deber”. Paradójicamente, de todos los cargos que ocupó Menière a lo largo de su vida, fue la otología, disciplina en la cual estaba menos preparado, la que le llevó a ser recordado en la historia de la medicina (Labella Caballero, 2009).

En enero de 1861, tras estudiar fervientemente durante años a sus pacientes que él mismo llamaba “sus pobres sordomudos” presentó una comunicación en la Academia Imperial de Medicina titulada “*Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme*” de la que se extrajeron, como conclusiones, cuatro afirmaciones (Figura 1.4):

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 hasta ese momento, 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 orienta a que la lesión material que causa estos trastornos funcionales reside en los conductos semicirculares (López Moya y cols, 2009).

Figura 1.4. Comunicación original de Menière en Gazette Médicale de Paris, 1861 (Menière, 1861)



Con esta intervención, desmintió la hipótesis de que los vértigos acompañados de hipoacusia y acúfenos se debieran a una congestión cerebral, como se admitía en aquella época, y afirmó que se trataba de un problema originado en el oído interno, lo que le valió numerosas críticas (Fresquet, 2006). Desde este momento, las enfermedades del oído interno fueron reconocidas como entidad propia (Baloh, 2001).

El 7 de febrero de 1862, Prosper Ménière murió en París a consecuencia de una neumonía. En 1870 se reconoció su labor y fue Charcot quien, en 1874, utilizó por vez primera el epónimo "enfermedad de Ménière", haciendo referencia a la triada descrita por Ménière: vértigo, pérdida de audición y acúfeno.

McBride y James hablaron de esta enfermedad como vértigo paroxístico o constante con sordera coincidente. Beasley y Jones recomendaron reservar el nombre para una sordera repentina y vértigo producido por desórdenes en el laberinto. La causa exacta no se descubrió hasta 1938 gracias a las contribuciones de Hallpike y Cairns en Londres, y de Yamakawa en Osaka. Los primeros encontraron una distensión de la membrana de Reissner. Este hallazgo puso de manifiesto un desorden de la hidrodinámica laberíntica que abrió el camino a una serie de investigaciones que confirmaron que la causa del vértigo se debía a la alteración de las presiones endolinfáticas. Lindsay denominó a este proceso "hidrops del laberinto", llamado también "hidropesía endolinfática" o "edema endolinfático" (Baloh, 2001).

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 era el vértigo, diferenciándolas de otras patologías de origen neurológico. De esta forma se abrió un nuevo horizonte de las enfermedades otoneurológicas.

1.2.2. Definición actual de la enfermedad de Ménière

La American Academy of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) considera la EM como un síndrome idiopático de hidrops endolinfático (HE) consistente clínicamente en episodios recurrentes de vértigo espontáneo, hipoacusia neurosensorial fluctuante, y acúfeno o sensación de plenitud ótica (Thorp y cols, 2003).

La EM ha sido ampliamente estudiada a lo largo del tiempo. A pesar de ello, se carece de pruebas complementarias que diagnostiquen la enfermedad de manera objetiva por lo que el diagnóstico, a día de hoy, se sigue realizando basándose en criterios clínicos.

De acuerdo a las guías del Committee of Hearing and Equilibrium de la AAO-HNS los síntomas principales de la EM deben cumplir una serie de requisitos:

- Crisis de vértigo periférico al menos en dos ocasiones, asociada a desequilibrio y cortejo vegetativo, provocando un nistagmo horizonte-rotatorio. La crisis debe durar entre 20 min y varias horas.
- Hipoacusia de percepción, que debe estar constatada audiométricamente, al menos en una ocasión.
- Acúfenos, plenitud ótica o ambos. Deben estar presentes en el oído afecto para poder realizar el diagnóstico.

Tradicionalmente se considera el síndrome de Menière cuando coinciden la hipoacusia, los acúfenos, y los vértigos, con las características descritas y debidos a una etiología conocida (lúes, enfermedad de Cogan, síndrome de Vogt Koyanagi-Harada, etc.). Cuando la etiología es desconocida se habla de enfermedad de Menière. Los criterios del Committee of Hearing and Equilibrium de la AAO-HNS han ido modificándose en distintas etapas: así, en 1972, la AAO-HNS subdividió la enfermedad en: EM vestibular o hidrops vestibular, que se caracterizaba por episodios vertiginosos típicos de EM que cursan sin pérdida auditiva; y EM coclear, para denominar un cuadro de hipoacusia y acúfenos, pero en el que no se producen crisis de vértigo (Committee on Hearing and Equilibrium, 1972). Se realizaron revisiones posteriores en 1985 (Pearson y Brackmann, 1985), y han sido las recomendaciones de la AAO-HNS publicadas en 1995 (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995), las que se han utilizado universalmente hasta ahora, que reconocen cuatro categorías diagnósticas según el cumplimiento de los requisitos publicados por la AAO-HNS en 1995 (Tabla 1.1) (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995).

Tabla 1.1. Categorías diagnósticas según los criterios del Committee on Hearing and Equilibrium (1995)

Categoría	Criterios
EM segura	- EM definitiva, confirmada histopatológicamente
EM definitiva	- Dos o más episodios de vértigo de al menos 20 min 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

Recientemente, la Barany Society, que representa una comunidad de investigadores, otorrinolaringólogos, otoneurólogos, fisioterapeutas y otros expertos comprometidos con la investigación vestibular, realizó un trabajo de colaboración cuyo objetivo principal era presentar

unos criterios diagnósticos de consenso internacional para la EM. En el trabajo participó el Comité de Equilibrio de la AAO-HNS, la Japan Society for Equilibrium Research (JSER), la Academia Europea de Otolología y Otoneurología (EAONO), la Sociedad Coreana del Equilibrio y la Barany Society (López Escames y cols, 2015).

La primera diferencia con los criterios de la AAO-HNS de 1995 es que se han considerado dos categorías diagnósticas: EM definida y EM probable, en vez de las cuatro consideradas anteriormente (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Criterios diagnósticos según revisión por Barany Society, 2015 (López Escamez y cols, 2015)

EM definida	EM probable
- Dos o más episodios de vértigo espontáneo con una duración entre 20 min y 12 h	- Dos o más episodios de vértigo de una duración entre 20 min y 24 h
- Hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas y medias documentada audiométricamente en un oído, definiendo el oído afectado en al menos una ocasión antes, durante o después de uno de los episodios de vértigo	
- Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud ótica en el oído afectado)	- Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud ótica) en el oído afectado
- No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas	- No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas

Existen otras clasificaciones diagnósticas más antiguas, Shea realizó una clasificación con cinco estadios en la cual se tiene en cuenta el grado de hidrops endolinfático (HE) en cada momento evolutivo de la enfermedad (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Clasificación por estadios de Shea (1993)

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 <i>clicks</i> o <i>toneburst</i> en la electrococleografía (EcoG).
Estadio 2	El HE afecta también a las estructuras cocleares y vestibulares, pero los espacios de circulación endolinfática hacia el saco endolinfático permanecen expeditos. Junto a los síntomas del estadio I aparecen también episodios de vértigo. Existe casi siempre un aumento en el potencial de sumación negativo para <i>clicks</i> o <i>toneburst</i> en la EcoG.
Estadio 3	El hidrops es más extenso y a menudo se asocia con 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 <i>clicks</i> o <i>toneburst</i> 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.

El término HE ha sido frecuentemente utilizado como sinónimo de EM, dicho término corresponde a una alteración histopatológica que responde a un probable mecanismo fisiopatológico de la enfermedad. No obstante, aunque se observa una correlación evidente entre hidrops y EM, no siempre es posible demostrar un HE en los estudios histológicos de pacientes que han presentado todos los síntomas característicos de EM. Además, hay que tener en cuenta que existen otros procesos patológicos, distintos de la EM, que pueden dar lugar a un HE (Paparella, 1984; Rubio Suarez, 2009).

Sin embargo, como comentaremos más adelante en el apartado de diagnóstico, un avance importante en el diagnóstico de la EM es, sin duda, la visualización clínica del espacio endolinfático mediante técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). Este avance permite realizar un diagnóstico diferencial confiable entre EM y migraña vestibular, puede confirmar EM en situaciones clínicas con criterios diagnósticos previamente insuficientes, y ofrece una prueba de HE en hipoacusias fluctuantes de baja frecuencia. Las imágenes del espacio perilinfático y endolinfático no sólo proporcionan un mejor entendimiento de la fisiopatología de la EM, sino que se ha comprobado una correlación entre los síntomas clínicos de la EM y el grado de HE (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Clasificación del grado de HE usando RMN para su determinación (Nakashima y cols, 2009)

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

* Ratio del área del espacio endolinfático respecto al espacio líquido global (suma del espacio endolinfático y espacio perilinfático) en el vestíbulo medido por trazado de imágenes.

En el pasado, la confirmación de “EM segura” sólo se podía realizar al estudiar los huesos temporales *postmortem*, y comprobar que existía dilatación del espacio endolinfático; actualmente, es posible definir la categoría de “EM segura” en pacientes vivos, por la confirmación de HE mediante RMN. Por todo ello, se han propuesto nuevas clasificaciones en el diagnóstico de la EM que tienen en cuenta la RMN, además de los criterios clínicos que clásicamente definían la EM (Naganawa, 2010; Tuñón Gómez y cols, 2017).

1.2.3. Clasificación y evaluación del tratamiento en la enfermedad de Menière

Considerar una única clasificación para estadiar la EM, en la cual se tengan en cuenta todos los síntomas que la componen: vértigo, pérdida de audición, sensación de plenitud ótica, etc., resultaría muy difícil y subjetivo. Debido a que la hipoacusia es la variable que se puede cuantificar más exactamente, y su evolución suele ser paralela a la de la enfermedad, la AAO-HNS utiliza niveles auditivos para establecer niveles de severidad de la enfermedad. Por este motivo se utiliza la audición objetiva, mediante audiometría tonal, como única herramienta de clasificación, extrayendo el promedio de los umbrales para tonos puros de las frecuencias 0,5, 1, 2 y 3 kHz del peor audiograma de los 6 meses previos a iniciarse un tratamiento. De esta operación se obtienen cuatro estadios (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Estadios de la EM definitiva (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)

Estadio 1	Pérdida auditiva de menos de 25 dB
Estadio2	Pérdida auditiva entre 26 y 40 dB
Estadio3	Pérdida auditiva entre 41 y 70 dB
Estadio4	Pérdida auditiva de más de 70 dB

La evaluación del tratamiento en una enfermedad con una evolución tan impredecible como la EM, que experimenta períodos de remisión espontánea, en ocasiones de larga duración, y cuyo impacto en la calidad de vida depende de muchos factores, es difícil de efectuar. Para evitar en lo posible la influencia del azar, y para valorar los resultados de los distintos tratamientos, la AAO-HNS propone comparar la situación auditiva mediante los estadios de audición anteriormente citados, y la frecuencia de los vértigos durante los 6 meses previos al tratamiento, con un período de la misma duración, al año tras el tratamiento (12 a 18 meses tras instauración del tratamiento).

$$\text{Valoración vestibular} = \frac{\text{Media del número de crisis por mes en los 6 meses anteriores}}{\text{Media del número de crisis por mes en los 18-24 meses tras tratamiento}} \times 100$$

De esta fórmula se obtiene un valor numérico que se transforma en una clase (Tabla 1.6).

Tabla 1.6. Clasificación de la frecuencia de crisis vertiginosas para la evaluación del tratamiento en EM (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)

Valor numérico	Clase
0	A (Ausencia total de crisis)
1 a 40	B
41 a 80	C
81 a 120	D
>120	E
Se inicia otro tratamiento	F

Para la valoración de la repercusión en la calidad de vida la AAO-HNS utiliza la escala de afectación funcional e incapacidad para representar globalmente la discapacidad provocada por la EM en las actividades personales diarias y en la vida social y laboral (Tabla 1.7).

Tabla 1.7. Escala funcional de vértigo (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995)

1	El vértigo no afecta en nada a mi vida.
2	Cuando tengo el vértigo debo cesar mi actividad de ese momento, luego continuo normalmente y no me obliga a cambiar mis planes o actividades.
3	Idem "2", pero me hace cambiar algunos planes de mi vida.
4	Puedo desarrollar mi vida habitual, pero me obliga a un gran esfuerzo para hacerlo. Constantemente he de reajustar mis actividades.
5	No puedo trabajar, conducir ni mantener mi familia. Soy incapaz de realizar la mayoría de mis actividades, incluso tengo limitaciones para actividades esenciales. Estoy incapacitado.
6	Estoy de baja laboral al menos durante un año y/o recibo una compensación económica por mi enfermedad.

De esta manera, recopilando los datos anteriores, la AAO-HNS, para la evaluación de los resultados de los tratamientos en la EM, recoge los siguientes datos: frecuencia de crisis vertiginosas, audición media de tonos puros, reconocimiento logoaudiométrico, y nivel funcional en actividades de vida diaria, en el momento de la aplicación del tratamiento y después de 2 y 4 años.

El principal inconveniente de la metodología anteriormente citada, es que no hay evaluación de la repercusión del acúfeno sobre las actividades de la vida diaria de los pacientes, y constituye un síntoma muy angustiante en un porcentaje no desechable de pacientes.

Por otra parte, categorizar la severidad de los síntomas vertiginosos y la inestabilidad en la EM es difícil debido a la naturaleza fluctuante de la enfermedad, y la subjetividad de cada paciente. Varios estudios han demostrado una débil o nula correlación entre la afectación de la calidad de vida, evaluada por distintos cuestionarios, y las mediciones objetivas del síndrome vestibular, registradas por pruebas calóricas, posturografía u otras exploraciones. Por lo tanto, los cuestionarios de síntomas y de calidad de vida miden conceptos que no son valorados adecuadamente por los llamados criterios objetivos usuales.

Existen múltiples cuestionarios que informan de la repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes: El "*Vertigo Handicap Questionnaire*" (VHQ), que evalúa de manera muy completa todos los aspectos que afectan a la calidad de vida, pero su validación aún no se ha completado; o el "*European Evaluation of Vertigo*" (EEV), que evalúa satisfactoriamente los cinco síntomas principales del síndrome vestibular y se ha comprobado que tiene una alta reproductibilidad (Duracinsky y cols, 2007). Pero es notable, sin embargo, la escasez de cuestionarios destinados a tratar de evaluar los cambios producidos como consecuencia de un tratamiento, a pesar de que todos los estudios coinciden en la necesidad de evaluar, además de los síntomas clínicos, la repercusión de dichos síntomas tras la aplicación de los tratamientos, en la calidad de vida de los pacientes. Todas las clasificaciones tienen, lógicamente, ventajas e inconvenientes, pero es aconsejable que todos los especialistas utilicemos las mismas para poder comparar los resultados (Pérez Fernández y cols, 2002).

1.3. Epidemiología de la enfermedad de Menière

Existen pocos estudios epidemiológicos sobre la EM, probablemente por la falta de unificación de criterios diagnósticos, por una subestimación de la enfermedad, o por sesgos que se puedan producir a la hora de estudiarlos.

La incidencia de la EM no se ha concretado, siendo variable de unas regiones a otras: en Japón la prevalencia es aproximadamente de 34-190 casos/100.000 habitantes (Shojaku y cols, 1995). Otro estudio más reciente también realizado en Japón entre 1990 y 2004, basándose en los criterios de la JSER, halló una incidencia de 5/100.000 habitantes/año, y una prevalencia de 34,5 casos/100.000 habitantes (Shojaku y cols, 2005). En Europa, la incidencia aproximada es de 50-200/100.000 habitantes/año. El estudio realizado en Finlandia, siguiendo los criterios diagnósticos de la AAO-HNS de 1995, determinó una prevalencia de la enfermedad de 513/100.000 habitantes con una prevalencia pico, en el grupo de edad entre 61 y 70 años, de 1.709/100.000 habitantes (Havia y cols, 2005). Una encuesta realizada en Reino Unido en los años 50, por médicos de atención primaria, encontraron una incidencia de 43 personas afectadas /100.000 habitantes en un año y una prevalencia de 157/100.000 habitantes, en este

caso los criterios diagnósticos no estaban definidos en la encuesta. Otra encuesta, realizada en Suecia a 8 millones de personas, en 1973, encontró una incidencia de 46/100.000 personas al año con diagnóstico de EM basado en la triada característica de vértigo, pérdida de audición y tinnitus. En España existen escasos estudios epidemiológicos: un estudio realizado en la provincia de Guadalajara, en 1987, apuntaba una incidencia de aproximadamente 3 casos por 100.000 habitantes/año, con un predominio en mujeres y una edad de inicio, entre los 40 y 50 años; sin embargo, los autores no definen los criterios utilizados para realizar el diagnóstico de EM (Gamez y cols, 1988). En otro estudio más reciente, realizado en la población cántabra, se encontró una incidencia de 3/100.000 habitantes/año y una prevalencia de 75/100.000 habitantes (Morales Angulo y cols, 2003).

La prevalencia de pacientes afectados de EM bilateral abarca un rango del 2 al 78% de los pacientes inicialmente diagnosticados de EM unilateral. Esta variabilidad se correlaciona directamente con la duración del seguimiento del estudio, e indirectamente con el rigor de adherencia a los criterios para el diagnóstico de EM bilateral (House y cols, 2006).

La EM puede aparecer a cualquier edad, pero es más frecuente entre la cuarta y sexta década de la vida. Es una patología excepcional en niños, estimándose su frecuencia en esta población, entre un 0,4-7% (Choung y cols, 2006). Afecta con mayor frecuencia a individuos de clase media o alta, y es más común en personas mayores, de raza blanca, y mujeres (Tyrrell y cols, 2014). La EM, con frecuencia, está asociada a perturbaciones psicológicas: esencialmente ansiedad, fobias y sintomatología depresiva. No se sabe si las perturbaciones psicológicas son causa o consecuencia de los vértigos, y se discute también si la EM es una enfermedad psicósomática, es decir, si existe un perfil psicológico propio. Sí que se ha observado que la EM tiene mayor incidencia en primavera y otoño, al igual que otras enfermedades con componente psicósomático asociado (Frejo y cols, 2016)

Uno de los mayores estudios epidemiológicos sobre la EM fue realizado por Watanabe y Mizukoshi, en Japón, entre 1975 y 1990. Las encuestas nacionales sobre la EM se realizaron en tres ocasiones: la primera de ellas por el “comité de investigación de la EM” (1975-1976), y posteriormente en dos ocasiones, separadas por un intervalo de tiempo de 6 años, por la “comisión de investigación de los trastornos vestibulares periféricos” (1982-1984 y 1990). En total, se estudiaron 958 casos que fueron analizados y comparados con tres grupos de casos control: pacientes con otro tipo de vértigo periférico, pacientes con patología otorrinolaringológica (ORL) pero sin vértigo, y sujetos sanos. Se observó que, en el transcurso de los 15 años que duró el estudio, la relación hombre-mujer tendía a tener un predominio femenino. La distribución de la edad de inicio alcanzó su punto máximo en los 40 años para los varones, y en 30 para las mujeres. La EM definitiva tenía una mayor incidencia en las personas que vivían en pareja y en personas con un carácter nervioso y meticuloso. La fatiga física y mental provocaba la aparición de crisis vertiginosas que sucedían normalmente durante el día, fundamentalmente por la tarde. A medida que estos hallazgos epidemiológicos fueron observados repetidamente en todas las encuestas, los resultados se consideraron características epidemiológicas universales de la EM en Japón (Watanabe y Mizukoshi, 1995).

Las características epidemiológicas de los pacientes con EM bilateral difieren en algunos aspectos de los pacientes con EM unilateral. Normalmente la EM comienza siendo unilateral, rara vez se presenta simultáneamente en los dos oídos, y la afectación del segundo oído ocurre

mayoritariamente después de varios años del diagnóstico del primero. La diferencia más importante entre los pacientes afectados de EM bilateral y los pacientes con EM unilateral, es la edad de inicio, marcadamente más prematura en el caso de los pacientes con afectación bilateral. También se atribuye una mayor prevalencia de migraña en pacientes afectados de EM bilateral, con respecto a los casos unilaterales (Clemmens, 2012).

Se ha visto que el porcentaje de antecedentes familiares con EM, es significativamente mayor en los pacientes afectados de EM bilateral, que en los casos unilaterales (Clemmens, 2012). Hasta un 20% de familiares de pacientes que padecen EM tienen síntomas relacionados. Se cree que se trata de una herencia multifactorial dominante, con penetrancia incompleta del 60%, que determina una conformación anómala del hueso temporal, que favorece la expresión de los síntomas de la EM (Klockars, 2007; Morrison, 2009).

1.4. Etiología de la enfermedad de Menière

La etiología de la EM no es aún bien conocida, aunque podemos reconocer numerosos factores desencadenantes, y otros predisponentes, en la aparición del cuadro clínico, o en una peor evolución.

El descubrimiento, en 1937, del HE en huesos temporales humanos por investigadores británicos y japoneses, reveló el mecanismo fisiopatológico del síndrome clínico descrito por Prosper Menière.

El HE es una distensión del espacio endolinfático del oído interno por aumento del volumen del líquido endolinfático. En la cóclea, el HE se manifiesta típicamente por un desplazamiento de la membrana de Reissner disminuyendo el espacio de la ramba vestibular. Otras estructuras membranosas pueden verse afectadas con severidad variable, incluyendo el sáculo, el utrículo y las ampollas de los conductos semicirculares. El grado de distensión se relaciona con las características mecánicas de complianza de los componentes membranosos del oído interno: el sáculo presenta una gran complianza debido a su debilidad estructural, mientras que los canales semicirculares tienen una baja complianza debido a la alta resistencia de la membrana limitante. Este hecho puede explicar las variaciones en la severidad de HE en las diferentes estructuras del oído interno del mismo sujeto. Sin embargo, la relación entre HE y EM no es tan simple. El análisis de huesos temporales *postmortem* demostró variabilidad en la presencia de HE. Todos los pacientes diagnosticados de EM presentaban algún grado de HE, en alguna de las estructuras del oído interno, en al menos un oído; sin embargo, la presencia de HE fue observada en especímenes de pacientes que no expresaron los síntomas clásicos de la EM, denominando a este fenómeno “hidrops asintomático” (Gurkov y cols, 2016).

Existen algunas hipótesis patogénicas que intentan explicar la mencionada hidropesía proponiendo como origen: la excesiva producción de endolinfa, por las alteraciones de la microcirculación coclear; la falta de reabsorción de endolinfa por estenosis del acueducto del vestíbulo; y/o las alteraciones de iones sodio-potasio de los líquidos laberínticos.

Por otro lado, se han estudiado multitud de factores predisponentes que están asociados a la aparición de las crisis de la EM.

- *Factores anatómicos:* Algunas anomalías anatómicas del hueso temporal como hipoplasia del acueducto vestibular, o escasa neumatización mastoidea.
- *Factores genéticos:* Parece existir una cierta predisposición hereditaria en la EM. Los datos de varios estudios indican que, entre el 3 y el 15% de los pacientes, tienen una EM familiar (Gabrikova y cols, 2010). Las crisis en estos pacientes son más intensas y duraderas comparadas con las de los pacientes con EM esporádica. 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 (García Pérez, 2012). El modo de herencia propuesto es autosómico dominante, con penetrancia incompleta (aproximadamente del 60%) (Klockars y Kentala, 2007; Arweiler-Harbeck y cols, 2011). Recientemente se han identificado mutaciones en el gen *FAM136* y en el gen *DTNA*, ambos en una familia española, con tres casos de generaciones consecutivas afectadas, altamente sugestivos de herencia autosómica dominante responsable del padecimiento de EM familiar (Requena y cols, 2015). La mutación del gen *PKCB*, y la producción anómala de la proteína PKCB II, es otra nueva alteración genética candidata a intervenir en la etiopatogenia de la EM familiar (Martin-Sierra y cols, 2016). Son constantes los esfuerzos para identificar los genes cuyas mutaciones son las responsables de las raras familias en las que múltiples miembros están afectados de EM. La gran mayoría de pacientes con EM y otros trastornos audio-vestibulares son casos esporádicos sin una clara historia familiar, por lo que los estudios poblacionales son necesarios para buscar los alelos comunes de riesgo 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 (Gallego-Martínez y cols, 2018). Las diferencias en las características clínicas de los pacientes con una EM familiar, con respecto a los pacientes con EM esporádica son: la edad de inicio, más prematura en el caso de los casos de EM familiar; episodios de vértigo más duraderos e intensos; concomitancia con otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide; y mayor prevalencia de migraña y de discapacidad auditiva (Hietikko y cols, 2014).
- *Factores inmunológicos:* Los mecanismos inmunológicos desempeñan un papel etiológico en determinadas enfermedades del oído interno: aproximadamente un tercio de los casos de la EM parecen tener un origen autoinmune, aunque los mecanismos inmunológicos involucrados no son claros. La idea de que exista una base inmunológica en la etiopatogenia de la EM se reforzó con el hallazgo histopatológico de depósitos de inmunocomplejos en el saco endolinfático en cadáveres de pacientes afectados de EM (Lejeune y Charachon, 1992). El laberinto está separado del torrente sanguíneo por una barrera hemato-laberíntica que ayuda a mantener las características iónicas del líquido endococlear. El acúmulo de leucocitos, y la producción local de inmunoglobulinas en el oído interno, depende de la llegada de leucocitos desde el torrente circulatorio. La aplicación de pruebas inmunológicas ha permitido detectar la presencia de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos no específicos (ANA), y anticuerpos específicos del oído interno, así como alteraciones en las subpoblaciones de linfocitos T, en el líquido del oído interno de pacientes afectados con EM (Kim y cols, 2014). La confirmación de la EM inmunomediada se lleva a cabo con la respuesta positiva al tratamiento esteroideo que también marca el pronóstico, ya que, con la

administración rápida del tratamiento, la lesión en el oído interno puede ser reversible (Greco y cols, 2012). En cuanto al perfil clínico, 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 de la vida, y asocian, con más frecuencia que la población general, enfermedades autoinmunes como: la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, o la espondilitis anquilosante (Gazquez y cols, 2011). Por otro lado, se ha observado que otros trastornos sistémicos, tales como las enfermedades autoinmunes, pueden afectar al oído interno y provocar HE (Tabla 1.8).

Tabla 1.8. Enfermedades autoinmunes que pueden afectar al oído interno (García Berrocal y Ramírez Camacho, 2009)

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

- *Fenómenos alérgicos:* Los pacientes con EM ofrecen tasas más altas de tests cutáneos positivos *in vitro*, comparados con los grupos control. Se postulan mecanismos alérgicos en el desencadenamiento de la disfunción del saco endolinfático en la EM. Se describen, al menos, tres mecanismos por los cuales la alergia puede desempeñar un papel en la modificación de producción de líquido en el saco endolinfático: en primer lugar, el saco puede ser el órgano diana de antígenos alimentarios o inhalantes; por otro lado, el depósito de complejos inmunes circulantes pueden producir inflamación e interferir en la capacidad de filtración del saco; por último, una infección viral acaecida en la infancia puede producir un deterioro del saco endolinfático que predisponga a padecer una alergia en la edad adulta, lo que generaría una alteración en la funcionalidad del saco endolinfático que podría derivar en HE (Derebery, 1996). Otros estudios han demostrado beneficios en pacientes tratados con inmunoterapia y/o con restricciones dietéticas en pacientes que presentaban alergia y EM (Derebery, 2010). Se pueden producir también reacciones alérgicas secundarias, como

consecuencia de infecciones virales que histopatológicamente pueden generar una reacción inflamatoria del saco endolinfático y una fibrosis reactiva.

- *Fenómenos virales*: La infección por citomegalovirus durante el embarazo es una causa reconocida de hipoacusia y afectación del sistema nervioso central (SNC). Se postula que algunos virus como el virus herpes tipo I y II, el virus de Epstein Barr o también el citomegalovirus pueden estar relacionados con la etiología de la EM, aunque hasta el momento esta hipótesis no ha podido ser comprobada (Beyea y cols, 2012).
- *Fenómenos vasculares*: Lesiones isquémicas o hemorrágicas laberínticas producen estrés oxidativo, con el consecuente aumento de radicales libres, que pueden provocar alteración en el equilibrio del líquido endolinfático, y apoptosis de las células ciliares. Se cree que las crisis de vértigo en la EM se producen, con más frecuencia, en aquellas personas que padecen de un HE asociado a factores de riesgo de isquemia vascular intracerebral. Las características de las crisis en la EM (pérdida aguda de la audición y de la función vestibular, seguida de un retorno a la normalidad en un periodo variable de horas), se explican por la diferencia de sensibilidad de los distintos tejidos del oído interno a la isquemia transitoria. La sordera permanente y la inestabilidad constante, después de muchas crisis, es explicada, por el daño celular irreversible. Esta teoría es apoyada por el hallazgo observado en diferentes estudios que demuestra que la autorregulación del flujo sanguíneo coclear está alterada en personas que tiene HE. Además, la inducción de crisis en modelos animales requiere de la provocación de hidrops en el oído interno mediante mecanismos que reduzcan la presión sanguínea, como la inyección de epinefrina (Foster y Breeze, 2013). En relación a los factores vasculares anteriormente mencionados, se ha observado una mayor prevalencia de migraña en pacientes con EM que en la población general (Ghavani y cols, 2016). La mayoría de pacientes con EM y migraña presentan un diagnóstico de migraña de larga evolución, previo al diagnóstico de EM. La migraña puede lesionar irreversiblemente al oído interno debido a los vasoespasmos que podrían desencadenar un HE. No obstante, hay que diferenciar entre el diagnóstico de EM y el del vértigo migrañoso, lo cual es difícil en las primeras etapas, ya que el diagnóstico de ambos trastornos se realiza mediante criterios clínicos, al carecer, hasta el momento, de pruebas diagnósticas específicas (Teggi y cols, 2010).
- *Factores psicológicos*: Son destacables también las características psicológicas y sociológicas personales, e incluso cierto perfil en la personalidad de carácter obsesivo, que es frecuente en pacientes con EM. El estrés, la fatiga, las adversidades en el ámbito familiar o laboral, pueden influir en la aparición de crisis de vértigo.
- *Factores neurovegetativos*: Por desequilibrio del sistema vegetativo y predominio parasimpático que puede desencadenar la formación de HE.
- *Otros*: Pueden estar relacionados los factores hormonales, fundamentalmente, en mujeres, en las que las crisis de vértigo coinciden con los periodos menstruales.

Los numerosos factores posiblemente implicados en la EM reflejan el déficit en la comprensión de los mecanismos básicos que subyacen en este desorden. Esto sugiere que la EM puede tener un origen multifactorial, o ser la vía final de un conjunto de alteraciones anatómicas (Pereira y cols, 2008).

1.5. Fisiopatología de la enfermedad de Menière

El proceso fisiopatológico que acontece en un paciente con EM es desconocido. Existen teorías bien elaboradas que intentan explicar el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, pero hasta el momento ninguna es capaz de explicar la totalidad de sus síntomas, es decir las rápidas o repetidas crisis de vértigo, la inestabilidad residual, el vértigo posicional durante o entre las crisis, la pérdida auditiva neurosensorial fluctuante y posteriormente progresiva, la presión auricular, los acúfenos, la intolerancia a los ruidos, o la diploacusia (Benítez y López, 2009).

1.5.1. Fisiopatología de los trastornos del equilibrio en la enfermedad de Menière

El HE es la única anomalía patológica observada con microscopía óptica. Todas las teorías mantienen como dogma central el HE para explicar la fisiopatología de la EM, pero hoy en día, existen serias dudas sobre considerar el HE como exclusiva justificación fisiopatológica, puesto que existen estudios anatomopatológicos de temporales humanos en los que la existencia del HE no se correlaciona con una clínica de EM, ni con haber padecido una crisis de vértigo (Gurkov y cols, 2016). Existen muchos factores etiológicos que pueden desencadenar el HE: aumento de la producción de endolinfa, disminución de la absorción de la endolinfa por el saco endolinfático, desajuste iónico, alteraciones genéticas, infección viral, disfunción autonómica, factores dietéticos, reacciones autoinmunes, irregularidades vasculares, o respuestas alérgicas, aunque se cree que es el HE el que genera los síntomas de la EM (Paparella y Djalilian, 2002).

En 1963 Schuknecht fue el primero en sugerir que los ataques de vértigo en la EM son debidos a la ruptura del laberinto membranoso, debido a un excesivo volumen de líquido endolinfático (Schuknecht y cols, 1963). Esa ruptura puede provocar un incremento de la concentración de potasio en la rampa vestibular y el vestíbulo, provocando una abrupta pérdida de la función vestibular debido a la despolarización desmesurada de las células del nervio vestibular. Sin embargo, si la concentración de potasio no alcanza la rampa timpánica, porque la ruptura no ha sido tan importante como para sobrepasar el helicotrema, no se produce la despolarización desmesurada de las células sensoriales de la cóclea, lo que explicaría los ataques de vértigo no acompañados de una pérdida simultánea de la audición. Sin embargo, esta teoría también tiene sus lagunas, ya que no explica la recuperación vestibular de los ataques de vértigo, y es difícil imaginar una ruptura repetida del laberinto membranoso cada vez que se sufre un episodio de pérdida de función vestibular (Brown y cols, 2013).

Si bien, la EM está conformada por un conjunto de síntomas, se han descrito tres teorías para explicar fisiopatológicamente las crisis de vértigo y la evolución natural de la EM.

Estas teorías que exponemos a continuación, se basan en la aparición de desequilibrios iónicos entre los diferentes compartimentos que contienen líquido en el oído interno, en un proceso de alteración de la micromecánica funcional del oído, o en un trastorno de la hidrodinámica de la endolinfa. 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^+ , o por el desacoplamiento mecánico de los receptores auditivos y vestibulares.

1.5.1.1. Teoría de la intoxicación perilinfática

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. Estas rupturas permitirían un intercambio iónico entre los diferentes compartimentos, especialmente del K^+ , provocando una intoxicación por K^+ que aumentaría las despolarizaciones de las células ciliadas. Esta intoxicación potásica afectaría a los elementos neurosensoriales del ápex de la cóclea provocando hipoacusia, fundamentalmente de tonos graves, ya que están situados en la región más apical; y lesión vestibular. La repetición de dichas rupturas daría lugar a secuelas crónicas e irreversibles (Lawrence y McCabe, 1959; Schuknecht y cols, 1974).

Esta teoría explicaría, de manera adecuada, los signos de la exploración vestibular durante la fase aguda o crisis de vértigo. Sin embargo, no todos los estudios histopatológicos de temporales de pacientes con EM revelan rupturas en la membrana de Reissner, ni tampoco explicarían la presentación no sincrónica de los síntomas auditivos y los vestibulares, ni las repeticiones a lo largo del tiempo de las crisis vertiginosas.

1.5.1.2. Teoría micromecánica

La teoría micromecánica se basa en la existencia de fluctuaciones rápidas de la presión del espacio endolinfático durante la fase aguda de la enfermedad. Estas fluctuaciones de presión, entre la endolinfa y la perilinfa, producirían cambios en la posición y en la tensión elástica de la membrana basilar, y generarían un desacoplamiento a nivel de las estructuras del órgano de Corti, entre la membrana tectorial y los cilios (Tonndorf, 1975). El desacoplamiento puede ser causado por una reducción temporal de la rigidez de las células ciliadas produciendo: la hipoacusia, la aparición del fenómeno de reclutamiento, la pérdida de la inteligibilidad de la palabra, y el acúfeno. Todo ello con un grado de severidad variable según el grado de desacoplamiento y las células ciliares implicadas. Los síntomas vestibulares estarían originados por los cambios de presión que provocarían una deflexión ampulípetra o ampulífuga de la cresta ampular.

1.5.1.3. Teoría de la disminución de flujo al saco endolinfático

Esta teoría mantiene la existencia del hidrops, pero destacando el papel del saco endolinfático: se cree que el saco endolinfático contiene un inhibidor endógeno de la reabsorción de Na^+ , la saccina, que puede influir en la homeostasis de los fluidos del oído interno (Gibson y Arenberg, 1997). Si el saco no recibe la adecuada cantidad hídrica, se produciría la liberación de saccina, que incrementaría el nivel de endolinfa en la cóclea y promovería un aumento del volumen y presión en el oído (Qvortrup y cols, 1996). Como consecuencia de todo ello, aparecería una alteración de la micromecánica auditiva y se produciría la hipoacusia. La reposición del volumen del líquido endolinfático se realizaría mediante un movimiento brusco del flujo de la endolinfa hacia el saco endolinfático, que se manifestaría clínicamente por la crisis de vértigo. En estadios más avanzados, las glucoproteínas terminarían alterando la capacidad reabsortiva del saco, prolongándose el hidrops y, por lo tanto, la hipoacusia y los vértigos.

1.5.2. Fisiopatología de la hipoacusia en la enfermedad de Menière

La mayoría de los autores consideran que la pérdida de audición en la EM podría explicarse por la alteración funcional que produce el aumento de la presión endolinfática a nivel coclear. La hipoacusia fluctuante de los estadios iniciales de la enfermedad se explicaría por el

desplazamiento de la membrana basilar hacia la rampa timpánica, y el aumento consecuente de la impedancia acústica entre el oído interno y el estribo. Estos hallazgos se observaron en cócleas de cobayas a las que se les provocó un HE (Klis y Smoorenberg, 1994). Debido a las características morfológicas de la membrana basilar, que es más delgada en el ápex que en la base de la cóclea, cuando existe una situación de HE, la membrana basilar sería más deformable y se desplazaría hacia la rampa timpánica inicialmente en el ápex, provocando por ello, alteración en las frecuencias graves (Xenellis y cols, 2004). Si bien, la membrana basilar se distiende paulatinamente, y en los estadios avanzados, podría llegar a ocupar toda la rampa vestibular y alcanzar, a través del helicotrema, la rampa timpánica con la consecuente alteración de todas las frecuencias. Además, la hiperpolarización de las células ciliadas externas, ocasionada por la influencia mecánica del desplazamiento de la membrana de Reissner hacia la rampa timpánica, disminuye el potencial endococlear, y provocaría una disminución de las respuestas ante la estimulación auditiva, lo que se traduciría en pérdida de audición.

1.5.3. Fisiopatología del acúfeno en la enfermedad de Menière

Se ha investigado mucho sobre la etiopatogenia del acúfeno. La heterogeneidad observada en los distintos pacientes hace pensar que existen muchos mecanismos diferentes que lo pueden provocar. El acúfeno se asocia a un cambio más o menos permanente de la percepción auditiva; se explica por la existencia inicial de una lesión en el órgano periférico auditivo y por una disfunción entre las células ciliadas internas y células ciliadas externas (Baguley, 2002).

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 secundariamente a la lesión de 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. Se cree que la exposición de las células ciliadas de la membrana basal a los altos niveles de K^+ produciría despolarizaciones reversibles, lo que podría explicar el agravamiento del acúfeno y de la hipoacusia durante la crisis vertiginosa, con el consecuente restablecimiento de la audición y el acúfeno tras la crisis (Zenner, 1986).

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 podrían contribuir a la explicación fisiopatológica del acúfeno. El tálamo auditivo, o cuerpo geniculado medial, es un centro auditivo que, dada su posición, es el encargado de proyectar el sonido hacia la corteza auditiva y a las estructuras límbicas. Se cree que en los individuos afectados por acúfeno existe un aumento patológico de la inhibición GABAérgica a este nivel (Caspary y Llano, 2016).

Otras proteínas están involucradas en los cambios moleculares que explicarían la plasticidad neuronal que acontece en la centralización del acúfeno como la proteína CREB (*Calcium Response Element Binding Protein*) o la serotonina.

1.6. Diagnóstico de la enfermedad de Menière

1.6.1. Criterios clínicos

El diagnóstico de la EM, hasta el momento, se realiza mediante criterios clínicos. Ya en el pasado se desarrollaron varias iniciativas para elaborar un diagnóstico de consenso de la EM

(JSER en 1974, AAO-HNS en 1972 y posteriormente revisado en 1985 y 1995), como ya se ha comentado anteriormente en el apartado “1.2.2. Definición actual de la EM”.

Hasta ahora, los estudios de investigación se han basado en los criterios clínicos de la AAO-HNS de 1995 pero, en estudios posteriores, se ha observado una gran variabilidad clínica en los pacientes que padecen EM, tanto durante las crisis, como entre los episodios de vértigo. Hasta el día de hoy, todavía no se han descrito marcadores biológicos que permitan realizar el diagnóstico definitivo de la EM, no obstante, el mejor conocimiento de la enfermedad y de los trastornos vestibulares o laberínticos hace pensar que es necesario actualizar estos criterios apoyados por estudios multicéntricos y genómicos, que nos puedan permitir definir subtipos fenotípicos de la enfermedad, y así ayudar a los profesionales a diagnosticar con más facilidad los individuos que pueden presentar un fenotipo incompleto de EM (Pérez Fernández y cols, 2002).

Recientemente, la Barany Society ha establecido un comité para desarrollar una clasificación internacional de los trastornos vestibulares. Respecto a la EM se realizó un trabajo de colaboración para actualizar los criterios clínicos durante un periodo de 4 años (desde 2010 a 2014), entre el Comité de Equilibrio de la AAO-HNS, la JSER, la EAONO, la Sociedad Coreana del Equilibrio y la Barany Society (López Escámez y cols, 2016).

La primera diferencia con los criterios de la AAO-HNS de 1995 es que se han considerados dos categorías diagnósticas: EM definida y EM probable, en vez de las cuatro consideradas anteriormente (Tabla 1.2, apartado “1.2.2. Definición actual de la EM”).

Los cambios principales respecto a los criterios anteriores de la AAO-HNS de 1995 fueron: 1) clarificar la naturaleza de los síntomas auditivos necesarios para la EM definida y 2) describir mejor el concepto de vértigo.

- 1) La hipoacusia neurosensorial (HNS) de baja frecuencia se define como el incremento del umbral, en al menos 30 dB, en dos frecuencias consecutivas, por debajo de 2.000 Hz, para los tonos puros en la vía ósea del oído afectado, comparado con el oído contralateral.

En los casos de HNS de baja frecuencia, los umbrales absolutos para la vía ósea deben ser de 35 dB o más, en cada una de las dos frecuencias consecutivas afectadas, inferiores a 2.000 Hz.

Si existen múltiples audiometrías, el hallazgo de la recuperación de la HNS de baja frecuencia, en algún momento evaluado, argumenta a favor del diagnóstico de EM.

La HNS bilateral sincrónica (simétrica o asimétrica) puede aparecer en algunos casos, aunque este patrón audiométrico nos debe hacer considerar una posible enfermedad autoinmune del oído interno.

La HNS de baja frecuencia bilateral puede ser observada en estadios iniciales de la HNS no sindrómica, progresiva, causada por la mutación del gen *WFS1*, pero no se han descrito crisis de vértigo asociadas con mutaciones en este gen.

La HNS en la EM puede afectar también a las frecuencias medias y altas, lo que es llamado también hipoacusia pantonal.

La HNS puede preceder al inicio del vértigo en meses o años, pero el acúfeno o la plenitud ótica se asocian habitualmente con el primer episodio de vértigo.

La hipoacusia fluctúa de forma espontánea en los primeros años de la enfermedad, pero, después de varias crisis, la hipoacusia puede progresar y llegar a ser permanente, por lo que los pacientes, inicialmente, pueden describir una asociación temporal entre la hipoacusia y el vértigo, generalmente en el mismo día de la crisis, pero a medida que progresa la enfermedad, los episodios de vértigo no se asocian con síntomas auditivos (López Escámez y cols, 2016).

- 2) El concepto de vértigo se describe como la sensación de movimiento propia cuando no se produce movimiento externo, o la sensación de movimiento alterada durante un movimiento normal de la cabeza. El mareo episódico y la inestabilidad no se consideran como criterios para definir la EM, aunque, a medida que evoluciona la enfermedad, los pacientes pueden describir mareo e inestabilidad.

Aunque la mayoría de los pacientes describen crisis de vértigo espontáneo, algunos pacientes pueden identificar factores desencadenantes: en relación a la dieta o al consumo excesivo de sodio o cafeína; de la misma manera algunos enfermos pueden experimentar episodios de vértigo que dura segundos o minutos, desencadenados por sonidos de alta intensidad y baja frecuencia (fenómeno de Tullio); asimismo por cambios de presión.

La duración de los episodios es definida por el tiempo que el paciente tiene que estar en reposo y se encuentra incapacitado para movilizarse. Esta duración puede ser inferior a 20 min, o superior a 12 h, aunque no es frecuente una duración tan prolongada, por lo que cuando la duración excede más de 12 h, deben ser considerados otros trastornos vestibulares.

Cuando las crisis vertiginosas son de duración más corta, menos de 20 min, no suelen estar relacionadas con la EM; asimismo, los episodios breves, desencadenados por los cambios de posición de la cabeza señalan otras causas, como vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB). Por otra parte, la duración de un episodio puede ser difícil de precisar, puesto que el paciente presenta síntomas residuales después de la crisis.

1.6.2. Exploración física

1.6.2.1. Exploración física no instrumental

El diagnóstico de la EM es fundamentalmente clínico, por lo que lo más importante es realizar una detallada anamnesis. Aun así, la exploración física y las pruebas complementarias pueden ayudarnos a apoyar el diagnóstico, a analizar el grado de descompensación vestibular, a valorar la integridad del oído sano, a descartar una patología retrococlear, o a monitorizar los tratamientos administrados (Pérez Vázquez, 2009).

La EM presenta una forma muy variable de manifestarse: muy frecuentemente se presenta de manera incompleta, al inicio, y a lo largo de su evolución, se pueden distinguir varias fases, por lo que la exploración física puede variar según el momento de su evaluación.

La otoscopia es el primer paso en la exploración: en la misma, es habitual que no encontremos hallazgos patológicos ni durante las crisis, ni en las fases de intercrisis.

En cuanto a la exploración otoneurológica, en la que evaluamos distintos reflejos vestibulares, se pueden realizar pruebas posturales básicas, como es el test de Romberg o el test de

Unterberger y Fukuda, que analizan 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. En casos severos de patología vestibular periférica pueden resultar alteradas, pero no son pruebas muy sensibles para el diagnóstico de la EM (Pérez Fernández y Gimeno-Vilar, 2009).

Estos tests (test de Romberg y test de Unterberger y Fukuda) pueden ser normales en fase de intercrisis, como se documenta en un 45% de los pacientes explorados en esa situación (Pérez y Rama, 2003). Por el contrario, en el momento de la crisis, la exploración vestibular muestra numerosas alteraciones que deben ser consideradas: aparece un nistagmo espontáneo horizontal mantenido, que es de menor intensidad cuando se fija la mirada. No tiene valor localizador, ya que tiene direcciones distintas en función de la fase de la crisis. Hay una primera fase de nistagmo irritativo, seguida de una segunda fase de nistagmo parético y una tercera fase de nistagmo irritativo nuevamente. El nistagmo se considera parético cuando bate hacia el lado sano, e irritativo cuando bate al lado de la lesión (Pérez Vázquez y cols, 2005).

Otra exploración no instrumental y fácil de llevar a cabo en la consulta es la prueba de nistagmo de agitación cefálica (NAC): se realiza moviendo vigorosamente la cabeza en el plano del conducto semicircular horizontal unos 45° en cada sentido, durante 20 ó 30 ciclos, en la que se le somete al paciente a una estimulación vestibular intensa que produce un nistagmo patológico cuando la paresia vestibular supera el 40% (Gimeno-Vilar y cols, 2007).

La maniobra de impulso oculocefálico, ya descrita por Halmagyi y Curthoys (1988), ha venido adquiriendo una relevancia cada vez mayor en la exploración rutinaria de los pacientes con trastornos vestibulares. Esta maniobra pone de manifiesto déficits vestibulares unilaterales severos con una mayor sensibilidad y especificidad que otros tests que se aplican habitualmente en la exploración de este tipo de pacientes. Se basa en el estudio del funcionamiento del reflejo vestibulo-óculo-motor (VOR) que se encarga de una función muy específica: la de estabilizar la mirada en el espacio durante los movimientos cefálicos. Este reflejo se produce por la generación de movimientos oculares de fase lenta, de igual velocidad, y sentido contrario al movimiento de la cabeza. En la lesión vestibular de la EM, el reflejo es incompleto o no proporcionado al grado de desplazamiento cefálico, por lo que se generan movimientos sacádicos en sentido contrario al del movimiento de la cabeza (Batuecas y cols, 2012). Suele ser patológica en el 45% de los pacientes con EM y es el signo que más frecuentemente se vuelve patológico tras el tratamiento con GM-IT, y siempre tras la neurectomía (Pérez Fernández y Gimeno-Vilar, 2009).

1.6.2.2. Exploración física instrumental

1.6.2.2.1. Valoración auditiva

- Audiometría tonal

El diagnóstico de la EM definida y probable, según los criterios diagnósticos de la AAO-HNS-1995, y la EM definida, según criterios del consenso de 2015, requiere la comprobación objetiva de hipoacusia en al menos una ocasión. La hipoacusia debe ser neurosensorial y concretamente de localización coclear (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995; López Escámez y cols, 2015). Esto es debido a que, al menos en las primeras fases de la enfermedad, la audición puede ser fluctuante.

Los criterios audiométricos de la AAO-HNS son los siguientes:

- 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.

Es recomendable incorporar a la audiometría tonal liminar, test específicos supraliminales (test de Fowler), para demostrar la existencia de distorsión de la sensación de intensidad, llamado reclutamiento, que es una de las características consideradas como típicas de la hipoacusia coclear y por tanto de la EM (Salesa y Boix, 2005).

Al inicio de la enfermedad, la audición puede ser normal, encontrándonos fluctuaciones según el momento en el que acuda a consulta el paciente. La hipoacusia es de tipo neurosensorial afectándose, en primer lugar, las frecuencias graves, obteniendo una curva ascendente, y frecuentemente también en pico. Conforme avanza la enfermedad, se van afectando las frecuencias agudas y sólo se conservan las medias. En los estadios más avanzados, la curva más frecuente es una curva plana, donde se afectan todas las frecuencias por igual. Parece que la enfermedad cesa el deterioro auditivo antes de alcanzar una anulación coclear funcional completa, llegando a un umbral de audición en torno a los 60-70 dB sin mayor progresión a partir de este momento. En los estadios avanzados de la enfermedad, es frecuente encontrar audiogramas descendentes, similares a las curvas audiométricas de pacientes con presbiacusia, lo que se asocia, en mayor medida a la EM, que a la edad o a la pérdida auditiva natural (Savastanoy cols, 2006).

- *Audiometría verbal*

La audiometría verbal nos proporciona información acerca de la inteligibilidad o la audición útil, concepto importante para tomar decisiones terapéuticas. Normalmente cuando el umbral tonal supera los 65 dB se suele encontrar una curva en cúpula o campana que refleja la falta de discriminación auditiva; sin embargo, se ha observado que los pacientes con EM tienen un porcentaje de inteligibilidad menor de lo que cabría esperar de acuerdo con la pérdida auditiva tonal, debido fundamentalmente a las distorsiones supraliminales (diplocusia, reclutamiento, y remanencia excesiva) (Mateijsen y cols, 2001).

- *Impedanciometría*

El HE existente en la EM, produce una dilatación del laberinto membranoso por aumento de la presión del líquido endolinfático. Ello llevaría a un desplazamiento de la platina del estribo hacia el exterior, es decir, hacia la caja timpánica, lo que conllevaría a un aumento de la rigidez de la cadena osicular, con una disminución de la transmisión del sonido a través del sistema tímpano-osicular, explicando la hipoacusia de transmisión existente en las bajas frecuencias en esta patología (Franco Vidal y cols, 2005).

La timpanometría es la medida de la impedancia del sistema de transmisión del oído medio. Diferentes estudios han demostrado que el mejor método para analizar el estado del sistema tímpano-oscilar es la timpanometría de multifrecuencia, a través del cálculo de la frecuencia de resonancia del oído medio. En estudios realizados para demostrar la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de EM, se comprueba una asociación significativa de resultados positivos de la timpanometría multifrecuencia en oídos con HE afectados de EM, pero es una prueba poco sensible para el diagnóstico de EM (Sugasawa y cols, 2013).

- *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. Las células ciliadas externas son elementos cocleares especialmente sensibles al HE, por lo que las OEA se han descrito como una herramienta más en el diagnóstico de las estructuras del oído interno de pacientes afectados de EM (Pal'chun y Levina, 1999).

La presencia de OEA se traduce como un signo de buena funcionalidad coclear. No obstante, su ausencia no significa necesariamente una patología, pues entre el 30 y 40% de los sujetos con audición normal ofrecen resultados negativos en las OEA. Además, es conocido que una hipoacusia superior a 40-45 dB se traduce en una pérdida de las OEA (Kusuki y cols, 1998). Por tanto, la ausencia de OEA, tanto espontáneas, como provocadas, es más frecuente en los oídos afectados de EM que en los oídos contralaterales sanos, o en los oídos de sujetos normales; pero la ausencia de OEA, no es un resultado específico de la EM, sino el esperado en sujetos con pérdida auditiva superior a 40-45 dB.

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 (Pérez Vázquez y cols, 2009).

- *Electrococleografía*

La electrococleografía (ECoG) es el registro de un episodio electrofisiológico, que tiene lugar en la cóclea tras un estímulo acústico. La ECoG representa la actividad eléctrica más precoz del sistema auditivo (latencia muy corta: 0-5 ms) que se origina en la cóclea y primera porción del nervio auditivo.

Los potenciales evocados obtenidos son: microfónico coclear (MC), potencial de sumación (PS), y potencial de acción (PA); este último se corresponde con la onda I del potencial evocado auditivo de tronco cerebral (PEATC).

Los pacientes con EM normalmente desarrollan amplitudes del PS aumentadas. Esto se explica porque el aumento del volumen endolinfático crea una alteración en la capacidad vibratoria del órgano de Corti, ante la cual el PS es sensible. Pero este hallazgo es comúnmente encontrado también en la población normal, fundamentalmente en aquellos pacientes con HNS con pérdida de fibras nerviosas, por lo que se reduce mucho la sensibilidad de la prueba y, por tanto, su aplicación clínica. Sin embargo, gracias a la relación establecida del parámetro PS con el PA, el rendimiento diagnóstico de la prueba aumenta considerablemente, así como su desarrollo como herramienta clínica. De hecho, actualmente, la mayoría de los autores consideran que un aumento del cociente PS/PA

utilizando “clicks”, es característico del HE (Martin-Sanz y cols, 2012). Además, se ha sugerido, que el cociente PS/PA está relacionado no sólo con el grado de HE sino con la persistencia del mismo tras aplicar los distintos tratamientos, lo que puede servir de herramienta para la monitorización del tratamiento en EM (Naganawa y Nakashima, 2014)

De esto modo podríamos decir que la ECoG es una prueba útil para el diagnóstico de la EM. Sin embargo, otros autores señalan la necesidad de establecer parámetros significativos en cada grupo de población puesto que, revisando las distintas publicaciones, se identifican umbrales PS/PA para el diagnóstico de la EM con cierta variabilidad entre los distintos Centros (Pappas y cols, 2000).

- *Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC)*

La utilidad de los PEATC convencionales en la EM estaría limitada a realizar el diagnóstico diferencial con un proceso retrococlear, básicamente un schwannoma del VIII par.

En el año 2005, en un intento de mejorar el diagnóstico de la EM, se desarrolló una técnica que se basaba en aplicar, a los PEATC convencionales, un ruido enmascarante ipsilateral, filtrado con un ancho de banda creciente, que se comercializó como CHAMP (siglas inglesas de *Cochlear Hydrops Analysis Masking Procedure*) (Don y cols, 2005). Esta técnica consiste en comparar los PEATC registrados de forma convencional con los obtenidos al utilizar, como estímulo, un ruido rosa con filtros de paso alto progresivamente más bajos, de manera que se enmascare una zona frecuencial progresivamente mayor de la cóclea. En los individuos normales, la latencia de la onda V aumenta progresivamente, a medida que la región coclear enmascarada es más amplia, dado que la sincronía de las zonas apicales, que son las que van quedando libres del enmascaramiento, es menor. Sin embargo, en los pacientes afectados de EM, apenas se produce retraso de la onda V (Pérez Vázquez y cols, 2009). 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. En estudios posteriores se observó que esta prueba no era capaz de discriminar entre pacientes con EM y pacientes sin la enfermedad, pero con síntomas oto-vestibulares acompañantes (De Valck y cols, 2007). En general se acepta que los CHAMP pueden diferenciar a los pacientes con EM, de sujetos otológicamente normales con alta sensibilidad y especificidad (Shang y cols, 2012).

- *Test de glicerol*

Otra prueba que puede ayudar a realizar el diagnóstico de EM es el “test de glicerol”. Este test se basa en la creación de un gradiente osmótico entre el compartimento laberíntico y la sangre, provocado por la ingestión o inyección de glicerol (potente agente osmótico). Este gradiente provoca un desplazamiento de agua, desde los líquidos laberínticos, a la sangre, provocando un descenso del volumen endolinfático y un alivio del HE. Esta mejora de la presión endolinfática se valora clásicamente por medio de la audiometría, tonal o verbal. El test se considera positivo cuando podemos apreciar una mejoría de los umbrales tonales de 10 dB en por lo menos dos frecuencias consecutivas, o una mejoría en la logaudiometría con un aumento de la discriminación verbal de al menos el 10% (Kimura y cols, 2009).

1.6.2.2.2 Valoración vestibular

- Electronistagmografía y videonistagmografía

La electronistagmografía (ENG) y la videonistagmografía (VNG) se basan en el registro de los movimientos oculares para la evaluación de los trastornos del equilibrio. Es importante dejar claro en la exploración, si el nistagmo lo observamos en la fase aguda de la enfermedad, o en la fase de intercrisis (Boleas Aguirre, 2009).

El registro de estas pruebas se puede realizar espontáneamente, o tras la estimulación con calor, o tras estimulación mediante movimientos rotatorios.

La estimulación calórica se basa en la metodología descrita por Fitzgerald y Hallpike en 1942, y es el procedimiento más largo y difícil del estudio vestibular, pero es el que más información aporta en relación a la lateralidad de la lesión. Su objetivo es estimular los conductos semicirculares horizontales y, a través suyo, al nervio vestibular superior de cada lado, con diferentes temperaturas, lo cual genera una respuesta nistágmica en direcciones contrarias, que permite determinar la actividad refleja de cada oído, así como su integración con el SNC. La estimulación con agua se realiza generalmente a 44°C y 30°C, respectivamente. El test calórico ha sido ampliamente aplicado para estudiar la función vestibular en diferentes patologías incluyendo la EM. En estos pacientes las respuestas suelen estar disminuidas, frecuentemente coincidiendo con el lado de la lesión, respecto a los pacientes sanos (42-77%). Esta hipofunción puede ser incluso total, con ausencia completa de respuesta, confirmada con agua helada (arreflexia calórica) en el 6-11% de los pacientes, pero la prueba también puede ser normal. La disminución en la respuesta se explica debido a la pérdida selectiva de células ciliadas tipo II, que son las células que contribuyen principalmente al VOR en respuesta a estímulos de baja frecuencia (Lee y cols, 2017).

La VNG mediante el estímulo con movimientos rotatorios es un magnífico complemento a la prueba calórica para explorar la función vestibular. La prueba calórica tiene mayor especificidad en pacientes con vestibulopatía unilateral, mientras que la prueba rotatoria es más sensible. Esto es debido a que el VOR provocado por la prueba rotatoria es más duradero que el VOR de la prueba calórica. (Palomar-Asenjo y cols, 2006). La indicación fundamental para aplicar esta prueba es el seguimiento de los pacientes, dado que, si el posicionamiento del paciente es el correcto, el estímulo aplicado será siempre igual (Boleas Aguirre, 2009).

- Posturografía

Las plataformas posturográficas, desarrolladas inicialmente por Nashner (Nashner y Peters, 1990), nos permiten analizar el reflejo vértigo-espinal, cuantificando el control postural estático y dinámico, así como la contribución de cada uno de los sistemas (visual, somatosensorial y vestibular) al mantenimiento del equilibrio global.

Se puede realizar la prueba sin modificar la posición, conociéndose como posturografía estática, o cambiando el entorno visual y las condiciones de la superficie de apoyo, tratándose entonces de una posturografía dinámica.

En la 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, de modo que sólo el 38% de los pacientes afectados de EM con más de 20 años de evolución tienen resultados normales, porcentaje significativamente menor que los pacientes que no sufren EM (Havia, 2004).

La prueba de organización sensorial de la posturografía dinámica computarizada permite hacer un estudio fiable de la capacidad del paciente para mantener una estabilidad adecuada cuando las condiciones del entorno visual y/o de la superficie de apoyo son deliberadamente modificadas.

Los pacientes con EM muestran un área de balanceo mayor que los sujetos controles y una importante distorsión en la amplitud de los límites de estabilidad y de su esquema interno: es más, en algunos sujetos, el balanceo es mayor con ojos abiertos que con los ojos cerrados.

Se ha comprobado que existe una correlación estadísticamente significativa de los parámetros de la posturografía dinámica computarizada con respecto al tiempo transcurrido desde la última crisis de vértigo. De acuerdo con ello, se propusieron unos rangos de valores probables en los parámetros de la posturografía dinámica y se establecieron tres categorías de actividad de la enfermedad, que clasifican a los pacientes en: “post-ataque reciente” (menos de una semana desde el anterior episodio de vértigo), “post-ataque 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) (Doménech-Vadillo y cols, 2010).

Se sabe que los pacientes con EM, después de una neurectomía vestibular modifican su patrón de preferencia, pasando de ser preferentes visuales, a somatosensoriales, y viceversa. Es todavía una incógnita la causa de este fenómeno y por qué, en un momento dado, un paciente va a recabar la mayor información de una u otra aferencia para mantener la estabilidad (Boleas Aguirre, 2009).

- *Video Head Impulse Test*

Al igual que la prueba calórica y gran parte de los estudios vestibulares, el *Video Head Impulse Test* (VHIT) se basa en los aspectos fisiológicos que determinan el VOR, pero con la diferencia, respecto al VNG, de que permite evaluar los seis canales semicirculares. En un paciente sano, los canales semicirculares detectan, con gran exactitud, cambios en la posición de la cabeza en cualquier eje y en cualquier dirección del espacio, enviando a los músculos extraoculares las señales necesarias para generar un movimiento compensatorio del globo ocular, en sentido y velocidad, perfectamente opuesto y suplementario, de modo que se genera la ilusión de que los ojos permanecen inmóviles, con la vista fija en el objeto a pesar de cualquier movimiento cefálico. Esta función es el resultado de la integración central de la información proveniente de los seis canales semicirculares, los cuales se organizan anatómicamente y funcionalmente en tres parejas. A pesar de que, frente a un giro cefálico, se estimulan siempre ambos oídos, en los casos de gran velocidad angular existe una asimetría en la integración central de la información, lo que permite (mediante la realización de un VHIT) discriminar la función de cada canal por separado.

La presencia de un impulso cefálico alterado, tiene una especificidad entre 96 y 100% para diagnosticar una pérdida de función de un canal semicircular (Breinbauer, 2016).

Es muy frecuente comparar el VHIT con el VNG. Ambas pruebas evalúan el sistema vestibular, pero lo hacen a frecuencias distintas. Mientras la prueba calórica evalúa el VOR, a través del canal semicircular lateral u horizontal a baja frecuencia, en un rango aproximado de 0,0250 Hz, el VHIT explora el VOR a altas frecuencias, en un rango de 2 a 5 Hz. Ambas pruebas resultan entonces complementarias para la evaluación del sistema vestibular (Silva y cols, 2015).

Diferentes estudios han evaluado ambas pruebas para el diagnóstico de la EM. Existe controversia en los resultados obtenidos, siendo, en algunos, la sensibilidad mayor para la prueba calórica, en comparación al VHIT, y viceversa (McGarvie y cols, 2015).

Finalmente es importante considerar la discusión sobre si es realmente adecuado comparar VHIT con la prueba calórica, dado que la velocidad angular de estimulación de ambas pruebas y la frecuencia con que se estimula es distinta.

- Potenciales Vestibulares Evocados Miogénicos

Los Potenciales Vestibulares Evocados Miogénicos (VEMP) surgieron como un método para valorar la función vestibular, ya en 1994, cuando Colebatch describió el procedimiento de realización de los VEMP que se utiliza actualmente, estimulando acústicamente con “clicks” de alta intensidad (100 dB), por vía aérea, a 10 sujetos control sin patología vestibular, y colocando los electrodos simétricamente en el tercio superior de los músculos esternocleidomastoideos (Colebatch y cols, 1994). Existen dos tipos de VEMP, los oculares y los cervicales, que siguen una vía refleja diferente. Los más utilizados en el diagnóstico de la EM son los potenciales cervicales. El reflejo vestíbulo-cervical es un reflejo muscular que se activa mediante estimulación acústica, y cuyo mecanismo fisiológico se basa en la relación existente entre el sistema cocleovestibular y la musculatura cervical anterior. Los “clicks” acústicos breves, por encima del umbral auditivo y emitidos de forma repetitiva, producen un potencial inhibitorio de gran intensidad (60-300 μ V) y breve latencia en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral, cuando éste se está contrayendo tónicamente, como en la flexión cervical anterior (Perez Guillen y Pérez Garrigues, 2015).

Los VEMP pueden obtenerse por estimulación auditiva vía aérea, vía ósea o estimulación galvánica. Dentro de la estimulación por vía aérea existen dos tipos de estímulos: “clicks” o “toneburst” (Rosengren y cols, 2009).

Las aplicaciones de los VEMP en el diagnóstico de la EM son varias y controvertidas. Estudios recientes observaron que se producían asimetrías en los estudios con potenciales miogénicos evocados vestibulares cervicales (cVEMP), y potenciales miogénicos evocados vestibulares oculares (oVEMP), entre el oído afectado de sujetos que padecían EM unilateral, y el oído sano contralateral de estos sujetos. Estos hallazgos pueden utilizarse para discriminar, con un buen grado de precisión clínica, los oídos afectados de EM (unilateral), de los oídos contralaterales sanos (Maxwell y cols, 2017),

Los VEMP son también útiles en el diagnóstico diferencial de EM y sordera brusca, fundamentalmente al inicio de la EM, donde pueden existir dudas de si se trata de un debut monosintomático de la EM. En los pacientes que presentan EM, los VEMP están afectados en un 71%, frente al 21% de los oídos que presentan sordera brusca (Wu y Young, 2004).

Se ha relacionado la alteración de los VEMP con el estadio de la EM. De acuerdo a la histopatología de la EM, normalmente la localización más frecuentemente afectada, en primer lugar, es la cóclea, seguida del sáculo. En las etapas iniciales de la EM se pueden obtener VEMP aumentados en el oído patológico, lo que se atribuye a motivos mecánicos, bioquímicos, u otras causas reversibles; pero en las etapas más tardías de la enfermedad, los VEMP deberían presentar resultados disminuidos o ausentes, debido a cambios morfológicos permanentes en los órganos sensoriales, incluida la mácula del sáculo. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Young y colaboradores (2002), observaron resultados de VEMP aumentados, lo que atribuyeron a una dilatación de la pared del sáculo que se podría poner en contacto con la platina, este hallazgo podría ser útil en el diagnóstico diferencial entre EM y sordera súbita (Young y cols, 2002).

Los VEMP pueden ser útiles también para monitorizar a los pacientes que precisen un tratamiento ototóxico con gentamicina (GM): se ha descrito, en muchos casos, unos VEMP con registros dentro del rango de normalidad con carácter previo al tratamiento con GM-IT, y a menudo están abolidos tras una única dosis de GM, lo que sugiere que el sáculo es más sensible a la GM que otras partes del vestíbulo (Pérez Guillén y Pérez Garrigues, 2015).

Los VEMP no tienen una alta sensibilidad y especificidad como prueba diagnóstica para la EM, pero pueden servir de ayuda como prueba adicional a otras exploraciones, en los casos de duda de pacientes afectados de EM (Egami y cols, 2013).

1.6.2.3 Pruebas de imagen y laboratorio

- *Resonancia Magnética Nuclear*

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una prueba complementaria que se incluye dentro de los protocolos diagnósticos del paciente vertiginoso en general, y del paciente con EM concretamente. El interés inicial de la RMN se centró, casi exclusivamente, en descartar patología a nivel del ángulo pontocerebeloso, pero como ya se ha señalado en el apartado “1.2.2. Definición de la EM”, la evolución de las técnicas de imagen, ha permitido que la RMN tras la administración IT o intravenosa de gadolinio, se pueda utilizar como prueba confirmatoria de HE, y por tanto de EM, en situaciones con criterios clínicos diagnósticos insuficientes.

El interés específico de esta prueba, se inició con los trabajos que se llevaron a cabo para visualizar el conducto y el saco endolinfático con la resonancia de alta definición (Brogan y cols, 1991).

En los últimos años se vienen desarrollando secuencias de RMN para valorar por separado el espacio perilinfático y el endolinfático. Hasta hace poco tiempo, la resonancia magnética cerrada que se utilizaba habitualmente, era de 1,5 teslas. Esta técnica fue evolucionando hasta que surgió un equipo que doblaba su potencia, RMN de 3 teslas (3T), que fue concebida inicialmente para su uso específico en neurología. La RMN de 3T, tiene mayor utilidad en el cerebro porque permite observar el funcionamiento del mismo en tiempo real. En el caso concreto del diagnóstico del HE, se emplean secuencias de inversión-recuperación en tres dimensiones (3D), que aprovechan el hecho de que el gadolinio no llega al espacio endolinfático, y sí al espacio perilinfático. Así, tras la administración de gadolinio, la rampa media, con contenido de líquido endolinfático, se visualiza sin señal, por ausencia de

gadolinio, mientras que las rampas vestibular y timpánica, con contenido de líquido perilinfático, se visualizan con señal, debido a la presencia de gadolinio, lo que permite establecer el grado de HE (Tuñón Gómez y cols, 2017). La vía de administración del contraste puede ser intratimpánica (24-28 h antes de realizar el estudio de imagen) o intravenosa (4 h antes).

La EM es una condición, en ocasiones difícil de diagnosticar clínicamente, al manifestarse muy frecuentemente de forma incompleta. La RMN 3D real, en casos seleccionados, donde existen dudas diagnósticas, adquiere una gran relevancia (Pyykko y cols, 2013)

Por otro lado, numerosos estudios han constatado que la falta de visualización del acueducto vestibular en la RMN es estadísticamente significativa en los pacientes con EM, respecto a la población general. Los hallazgos de estos estudios sugieren que la RMN puede ser útil para descartar patología retrococlear y aportar datos radiológicos que confirmen el diagnóstico clínico de EM (Patel y cols, 2017).

- *Análisis de sangre*

No está demostrada la utilidad que podría tener realizar ciertas determinaciones analíticas para el diagnóstico diferencial y etiológico de la EM. Sí que se considera recomendable, en todos los casos de sospecha de EM, realizar una analítica general para valorar 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) (Fraile y Pérez, 2009).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EM parecen tener un origen autoinmune, aunque los mecanismos inmunológicos implicados no son claros todavía, por lo que no está justificado hasta el momento incluir analíticas de autoinmunidad de rutina en la batería de pruebas diagnósticas de EM (Greco y cols, 2014).

1.7. Tratamiento de la enfermedad de Menière

1.7.1. Aspectos históricos relevantes del tratamiento en la enfermedad de Menière

Históricamente se han utilizado diversos tratamientos para tratar la EM: procedimientos poco ortodoxos, como las sanguijuelas aplicadas en la mastoides, la ingestión de champán helado, el tratamiento eléctrico con corrientes continuas, la politzerización, el cateterismo con inyecciones tubáricas de vaselina de Delstanche o de solución de adrenalina de Botey, etc. También se usaron fármacos y principios activos, de los cuales algunos todavía se encuentran vigentes, como la poción de Rivieiro, la inhalación de éter, el clorhidrato de pilocarpina en gotas e inyecciones, el yoduro de potasio, el yoduro sódico, y el yoduro de calcio (Lopez Moya y cols, 2009).

Tras años de investigaciones se creía que no había tratamiento posible para la EM y se suponía que la progresión de la enfermedad terminaba con la pérdida total de la audición.

Charcot, basándose en el hecho, constatado clínicamente, de que los mareos se detenían cuando se agravaba la severidad de la hipoacusia, ya presintió que posiblemente la sección del VIII par craneal debería dar resultado para tratar el vértigo de Menière. En 1901, Lannois y Jaboulay, describieron y realizaron la sección del VIII par, por vía intracraneal. 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 (Nogueira Junior y cols, 2007).

Desde un principio se postularon dos tendencias quirúrgicas para abordar el tratamiento de los vértigos: la que actuaba sobre el VIII par, que fue liderada y preconizada en 1936 por Mc Kenzie; y la que aborda el laberinto sin penetrar en la cavidad craneal, entre cuyos precursores encontramos a Cairn en 1933, Aubry y Ombredanne en 1935.

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 vía quirúrgica más frecuente. Muchos otros autores, buscando evitar las complicaciones postquirúrgicas, optaron por técnicas que utilizaban un agente físico o químico, como la inyección de alcohol a través de la platina, la coagulación del conducto semicircular externo, o la ultrasonoterapia a través del canal semicircular externo. Sin embargo, se observó que todos estos procedimientos provocaban un alto índice de parálisis facial por lo que fueron abandonándose poco a poco.

Otros métodos quirúrgicos fueron propuestos durante el siglo XX, los cuales son todavía empleados en el tratamiento de la EM intratable, especialmente la descompresión del saco endolinfático y la neurectomía vestibular (Paparella y Sajjadi, 1994). También en el siglo XX fue propuesto el tratamiento de la enfermedad mediante la laberintectomía química con GM-IT.

Fowler en 1948 fue el primero en utilizar la estreptomina sistémica como modalidad de tratamiento en la EM; y Schucknecht en 1975 fue el primero en administrarla IT. El control del vértigo fue excelente, pero con elevada incidencia de cofosis, ya que se administraba tanta estreptomina como fuera necesaria para abolir la respuesta calórica. La técnica fue temporalmente abandonada hasta que Beck y Schmidt, en 1978, publicaron sus resultados del tratamiento con GM-IT en pacientes que sufrían EM, con un 90% de éxito en el control del vértigo y un 42% de preservación de la audición, basándose en la ablación incompleta de la función vestibular (Jassimakopoulos y Patrikakos, 2003). A partir de entonces, surgieron numerosos protocolos que variaban en el número de inyecciones, en la concentración de antibiótico administrado en cada inyección, y en la periodicidad de las mismas.

A finales del siglo XX, y hasta la actualidad, ha ido cambiando el arsenal terapéutico utilizado, introduciéndose nuevos principios activos, como los esteroides, los vasodilatadores, y los diuréticos, entre otros.

Silverstein, en 1966, utilizó los esteroides y preconizó la vía IT para la administración, tanto en el tratamiento del HE, como en otro tipo de hipoacusias de carácter neurosensorial. En 1962, Phylippsson introdujo la cinarizina como medicamento vasoactivo y posteriormente, en 1967, Burkin inició la utilización de la betahistina, que, todavía en la actualidad, constituye uno de los procedimientos terapéuticos más frecuentemente utilizados (Burkin, 1967). Los diuréticos fueron utilizados por primera vez por Klockhoff en 1976; Brookes utilizó la acetazolamida en 1982; y Van Deelen utilizó la diazida en 1986.

Se han descrito resultados aceptables con alguno de los tratamientos, pero el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad todavía no es bien conocido y por tanto no existe un tratamiento de elección (Baier y Ott, 2008).

1.7.2. Estado actual del tratamiento en la enfermedad de Menière

El tratamiento de la EM está normalmente dirigido a paliar el síntoma más invalidante que suele ser el vértigo. Las terapias médicas generalmente controlan los síntomas en la mayoría de los pacientes, pero en los casos de enfermedad refractaria, existen otras opciones terapéuticas, como las intervenciones quirúrgicas en las que se incluye la inyección intratimpánica de GM, que presentan un riesgo no despreciable de pérdida de audición, entre otras complicaciones menos importantes. Existe una gran variabilidad en la respuesta individual a las distintas terapias y una gran dificultad en la evaluación de los tratamientos, dada la naturaleza fluctuante de la enfermedad, el efecto placebo, y otras variables, que hace que, en la actualidad, todavía no dispongamos de un tratamiento eficaz basado en la evidencia (Tapia Toca y cols, 2009).

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

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

Hasta ahora ninguna modalidad de tratamiento ha demostrado alcanzar todos estos objetivos (Phillips y Westerberg, 2011).

1.7.2.1. Tratamiento farmacológico

Hasta la actualidad no hay un tratamiento curativo para la EM, pero sí existen fármacos para el control de los síntomas vestibulares, y para prevenir la reagudización de las crisis vertiginosas.

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 se recomienda pautar un tratamiento quirúrgico, ya sea la administración IT de GM o corticoides, o una técnica quirúrgica abierta, 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. Se estima que sobre el 60% al 87% de los pacientes, consiguen controlar la enfermedad con tratamiento médico o farmacológico (Claes y Van de Heyning, 2000).

El tratamiento a utilizar será diferente en función del momento en el que se encuentre el paciente.

1.7.2.1.1. Tratamiento en fase aguda

El tratamiento farmacológico durante la crisis tiene como principal objetivo sedar el sistema nervioso central y el oído interno. Su eficacia está probada para reducir el vértigo, las náuseas y los vómitos. El tratamiento debe ser de corta duración dado que los fármacos retrasan la compensación central vestibular en los casos unilaterales.

Los fármacos más utilizados en fase aguda son los sedantes vestibulares y los antieméticos. (Fraile, 2017).

Existen varios grupos de fármacos que clasificaremos según su mecanismo de acción (Tabla 1.9).

Tabla 1.9. Fármacos utilizados en la fase aguda de la EM

Fármacos que actúan a nivel del SNC	Antagonistas de los receptores a aminoácidos excitadores	Trimetazidina Memantina
	Antidopaminérgicos	Fenotiazinas Sulpirida
	Antagonistas/ agonistas de los receptores de la histamina	Betahistina Meclizina Ciclizina Dimenhidrinato
	Anticolinérgicos y colinomiméticos	Escopolamina Atropina
	Agonistas de los receptores GABA	Diazepam Baclofén Clonazepam
Fármacos que actúan a nivel de la vía vestibular central	Antiserotoninérgicos	Granisentrón Ondasentrón Palonosetrón
	Estimulantes de la motilidad intestinal	Metoclopramida

1.7.2.1.2. Tratamiento en la fase intercrisis

El estado intercrisis de la EM se define como el periodo de tiempo que transcurre entre una crisis, por descompensación de la enfermedad, y la siguiente. El objetivo del tratamiento a largo plazo es preventivo, con el fin de intentar que el tiempo entre las crisis sea el máximo posible. La mayoría de los estudios realizados sobre el tratamiento en fase de intercrisis no están bien sistematizados. Los diseños experimentales a doble ciego se consideran los más adecuados para documentar la efectividad de un tratamiento. Muchas terapias para la EM no han sido evaluadas utilizando esta metodología, sin embargo, la minimización del riesgo de padecer una nueva crisis, puede promover la utilización de tratamientos que no han demostrado ser efectivos (Hamil, 2006). En este periodo, es importante, insistir en adoptar unos hábitos de vida saludables, lo que incluye una dieta baja en sal y una adecuada hidratación con abundante ingesta de agua (Luxford y cols, 2013). La información al paciente dedicando tiempo a la explicación de los síntomas y su probable evolución ejerce un efecto tranquilizador muy importante en la evolución de la enfermedad. En cuanto a los fármacos, los más utilizados en este periodo, aunque también son utilizados en fase aguda, son los diuréticos, los vasodilatadores, los corticoides, y los nootropos.

Los diuréticos mejoran el desequilibrio hidroelectrolítico en la endolinfa. Los más utilizados son las tiazidas (clorotiazida e hidroclorotiazida), los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, espironolactona y triamterene), los diuréticos de asa (furosemida), y los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida). Los diuréticos son prescritos como

primera línea terapéutica en EE.UU. En España y Europa se reservan como segunda o tercera línea terapéutica y se administran solos, o asociados a la betahistina, cuando ésta no ha sido capaz de reducir las crisis vertiginosas. Los diuréticos tiazídicos son los más frecuentemente empleados para la EM, pero sus efectos adversos, como hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia y alcalosis metabólica, no son infrecuentes. La validez de los diuréticos ha sido cuestionada en diferentes artículos. Aun así, el hecho de que algunos de estos estudios refieran mejorías en el control del vértigo, las bajas dosis de diurético empleadas, y el asumible coste económico hacen que no se desaconseje su prescripción (Tapia Toca y cols, 2009). La revisión de la biblioteca Cochrane informa de una mejoría sistemática en la frecuencia de las crisis de vértigo tras la administración de diuréticos con menos evidencia de mejoría en los resultados auditivos (Crowson y cols, 2016).

Los vasodilatadores mejoran la circulación cerebral y actúan en la sinapsis del sistema eferente. Los más utilizados son los bloqueadores de los canales de calcio (nimodipino, cinaricina, flunaricina y nicardipino). Estos fármacos son usados habitualmente cuando se sospecha que existe un componente vascular asociado a la aparición de la EM. A nivel laberíntico los vasodilatadores ayudan a mejorar la función de las células ciliares que han sufrido alteraciones, tanto cocleares, como vestibulares (Monzani y cols, 2015) pero no existen tampoco estudios rigurosos que demuestren su eficacia (Thirwall y Kundu, 2006). Un fármaco vasodilatador con nombre propio es el ginkgo biloba, que mejora la vascularización a nivel cerebral y vestibular disminuyendo la viscosidad de la sangre. No existen ensayos clínicos con calidad metodológica, pero existen estudios bien diseñados que afirman que el ginkgo biloba es al menos tan eficaz como la betahistina en el tratamiento de síndromes vertiginosos inespecíficos (Larysa y cols, 2014). La trimetazidina es otro fármaco vasodilatador coronario que tiene un efecto anti-isquémico y citoprotector, el cual, fue restringido por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) en 2012, como indicación para el tratamiento del vértigo o el acúfeno, por haberse advertido efectos secundarios neurológicos, tales como: parkinsonismo, síndrome de piernas inquietas, temblor, o inestabilidad en la marcha, especialmente, en pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal moderada, durante su uso.

La betahistina es el fármaco más utilizado, como primera línea de tratamiento, en la fase de intercrisis, en España. Es un agonista parcial para receptores H1 postsinápticos, y antagonista potente para receptores H3 presinápticos en el sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso vegetativo. Es un fármaco comercializado desde hace tiempo, pero usado a dosis bajas. Las investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado el efecto “dosis dependiente” de la betahistina y su eficacia en el control de los síntomas vertiginosos cuando es utilizada a dosis altas (Strupp y cols, 2008; Lezius y cols, 2011). Aunque se han comprobado los efectos positivos de la betahistina, en términos de reducción de los síntomas vertiginosos, con un bajo riesgo de efectos adversos, es necesario, en las investigaciones futuras, realizar estudios más rigurosos con una metodología adecuada (Murdin y cols, 2016).

Los corticoides actúan sobre receptores mineralocorticoides y glucocorticoides provocando un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor, vasodilatador y neuroprotector. Los estudios realizados sugieren que la prednisona puede ser un buen antivertiginoso no invasivo en los casos de EM recidivante (Morales Luckie y cols, 2005). Otros estudios realizados no apoyan

el uso de terapias inmunosupresoras en pacientes con EM no complicada, preservándose su uso para casos con indicios de EM de patogenia autoinmune (Coelho y Lalwani, 2008).

Los nootrópicos son estimulantes de la memoria y potenciadores cognitivos. En la mayoría de los casos, el mecanismo de acción de los nootrópicos se desconoce, aunque se cree que actúan mediante la alteración de la disponibilidad de suministros neuroquímicos en el cerebro. El piracetam es un derivado cíclico de GABA pero sin efectos GABA-miméticos: restaura la estructura laminar de la membrana y coadyuva a mejorar el metabolismo de la neurona. Otros nootrópicos son la ergotamina o la bromocriptina.

1.7.2.2. Tratamiento quirúrgico

1.7.2.2.1. Tratamiento intratimpánico

Según los diferentes estudios, en torno a un 5-25% de los pacientes con EM requerirán tratamiento IT (Sala, 2003; Nevoux y cols, 2018).

Las ventajas que aporta la vía IT son múltiples: se trata de un procedimiento ambulatorio, que se puede realizar con anestesia local, tanto en quirófano, como en consulta; y la concentración de fármaco que se alcanza en el oído interno es mayor, comparándolo con la administración sistémica vía oral o intravenosa.

El procedimiento es común para cualquier fármaco: se realiza bajo visión microscópica y consiste en la aplicación del mismo con una aguja intratecal, previa instilación en el conducto auditivo externo de un anestésico local. En ocasiones se recomienda colocar un drenaje transtimpánico e instilar el fármaco a través del mismo (Herráiz y cols, 2010). Tras la administración del fármaco el paciente deberá mantener la posición en decúbito lateral sobre el oído no tratado durante unos 20-30 min.

El riesgo de efectos secundarios es muy bajo, sin embargo, existen complicaciones o efectos secundarios que deben ser conocidos: la inflamación de la mucosa del oído medio; la perforación residual de la membrana timpánica, que suele ser secundaria a la miringotomía y acontece en el 1% de los casos (Marin y cols 2002); la infección u otitis media, especialmente si las condiciones de asepsia en la instilación no son las adecuadas; la crisis grave de vértigo, que sucede en el 4% de los pacientes tras la instilación del fármaco y que normalmente no dura más de 1-2 h; y el agravamiento de la hipoacusia, que se produce fundamentalmente tras la administración de GM-IT, pero también está descrito tras la administración de corticosteroides IT. Este agravamiento de la audición es un efecto secundario importante que el paciente debe aceptar en el tratamiento del vértigo incapacitante de la EM.

Algunas de las complicaciones anteriormente descritas no se pueden controlar, ya que no se conoce con exactitud la farmacocinética de los fármacos administrados IT, y por lo tanto, no se puede calcular con exactitud la cantidad de medicación que alcanzará finalmente al oído interno.

En relación con la farmacocinética de la vía IT, hay que indicar que 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 de la ventana oval, y 3) vasos en el promontorio. La vía de difusión a través de la membrana redonda es la más importante.

En la ventana redonda se distinguen tres capas: el epitelio externo que se continúa con el epitelio del promontorio; una capa intermedia que es un núcleo de tejido conectivo que contiene vasos y fibras nerviosas y el epitelio interno. Esta membrana cambia sus características morfológicas con la edad, de tal manera que con los años las capas epiteliales pierden grosor, y el núcleo de tejido conectivo se desorganiza.

La permeabilidad de la membrana de la ventana redonda depende de numerosos factores y, cada uno de ellos, tiene un peso diferente, lo que explica la gran variabilidad de respuestas que existe entre sujetos y entre especies, ante un mismo fármaco administrado IT.

Los factores fundamentales implicados en la absorción del fármaco son: 1) el tiempo de contacto entre la sustancia y la membrana de la ventana redonda, que es un factor directamente relacionado con la concentración de fármaco alcanzada en la perilinfa, 2) los mecanismos de eliminación del fármaco, entre lo cuáles el aclaramiento de la sustancia a través de la trompa de Eustaquio es el más importante, si bien, hay que considerar también, la eliminación por dilución con el líquido cefalorraquídeo (LCR) o a través de la sangre, 3) las condiciones estructurales de la propia membrana: grosor, obstrucción por bridas o fibrosis, ventilación, 4) la edad: a mayor edad aumenta el grosor de la membrana de la ventana redonda, y 5) los factores dependientes de la sustancia o fármaco: concentración y dosis, tamaño de la molécula, polaridad y solubilidad, entre otros, (Pérez Fernández y García Purriños, 2009).

Recientemente se ha estudiado la influencia del HE en la farmacocinética de los fármacos administrados IT en modelos de experimentación animal, encontrándose menores niveles de fármaco en las muestras de perilinfa recogidas de los oídos con confirmación histológica de HE, en comparación con los controles sanos. En este estudio se comparó también, la concentración de fármaco alcanzada en perilinfa en oídos con HE, en los cuales se había administrado el fármaco directamente en el nicho de la ventana redonda, con la concentración encontrada en oídos con HE, donde el fármaco se había administrado en oído medio: encontrando menores concentraciones de fármaco en perilinfa en los oídos en los que la administración fue dirigida al nicho de la ventana redonda, con diferencias estadísticamente significativas (Marqués y cols, 2018). Este estudio demuestra que el HE tiene un impacto negativo en la difusión del fármaco en el oído interno, y reabre la incógnita acerca de la permeabilidad de la membrana de la ventana oval y su rol en la difusión de las sustancias administradas por vía IT.

El HE produce modificaciones en la membrana de Reissner con una consecuente reducción en el gradiente endococlear, lo que permite una mayor comunicación entre el espacio perilinfático y el espacio endolinfático y, por tanto, una menor concentración de fármaco en líquido perilinfático. Por ello, hay que pensar que los niveles de fármaco en perilinfa no dependen tanto de la rapidez con que pasan del oído medio al oído interno, sino también de la rapidez con la que ambos espacios (perilinfático y endolinfático) se comunican y, como consecuencia, se produce la dilución del fármaco (Li y Steyger, 2011). Además, de acuerdo con estudios recientes que utilizan RMN para la determinación del HE en pacientes afectados de EM, se observaron roturas de la membrana hematolaberíntica en asociación con aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que pueden facilitar también la difusión del fármaco a través de la sangre (Ishiyama y cols, 2017).

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

- *Glucocorticoides IT*

El interés de los glucocorticoides para el tratamiento de enfermedades del oído interno se originó desde el trabajo realizado por McCabe (1979). Más adelante se postuló la teoría de que la EM era un trastorno inmuno-mediado del saco endolinfático, teniendo en cuenta el papel de los esteroides para su tratamiento (Brookes, 1986; Derebery y cols, 1991; Gutiérrez y cols, 1994).

Los esteroides inyectados en el oído medio alcanzan la rampa timpánica en cuestión de minutos y rápidamente alcanzan la rampa vestibular a través del ligamento espiral lateralmente y/o el canal de Rosenthal medialmente (Plontke y cols, 2008).

En general, el pico de concentración en perilinfa se logra a la hora de su instilación en oído medio; pero, tras un periodo prolongado de tiempo, la concentración en la endolinfa supera la de la perilinfa.

Por medio de modelos informáticos, Plontke y colaboradores (2008), han logrado determinar que la infusión continua logra la concentración máxima (C_{max}), y que la aplicación única logra la mínima, pero que pasadas unas horas la concentración y el gradiente intracoclear se igualan.

Los dos efectos principales de los fármacos esteroides en el oído interno son la modulación del sistema inmune y de la homeostasis iónica. Cualquier alteración coclear induce citoquinas y quimiocinas pro-inflamatorias que producen radicales libres de oxígeno (óxido nítrico, etc.); por ello, cualquier proceso que provoque reacción inflamatoria a nivel coclear, como por ejemplo el HE, responde a los tratamientos con glucocorticoides (Takumida y cols, 2007).

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, el órgano de Corti y la estría vascular), y una menor concentración en el vestíbulo (por orden de mayor a menor: en la cresta ampular, la mácula del utrículo y la mácula del sáculo). Prácticamente no se detectan en las células oscuras ni en la parte posterior de la mácula del utrículo (Rarey y Curtis, 1996).

Es necesario reconocer la existencia de una importante variabilidad en el perfil farmacocinético de cada uno de los esteroides y no existen estudios con evidencia suficiente que permitan establecer criterios para elegir dexametasona o metilprednisolona en el tratamiento de la EM (Hamid y Trune, 2008).

La molécula de dexametasona (DEX) comercializada para uso sanitario es la dexametasona fosfato (DEX fosfato), que es un profármaco inactivo que se activa al entrar en contacto con las fosfatasas que escinden el grupo fosfato. La molécula inactiva DEX fosfato es más

grande, más polar, y sustancialmente más soluble que la molécula dexametasona activa (DEX activa), por lo que la DEX activa penetra en el oído interno más fácilmente que la DEX fosfato, al ser una molécula más pequeña, pero sólo se puede aplicar a bajas concentraciones debido a su solubilidad limitada. Los estudios de farmacocinética han demostrado que la concentración de fármaco en perilinfa, en términos absolutos, es mayor cuando se aplica DEX fosfato.

La DEX-IT produce un aumento significativo de la expresión de acuaporina-1, que facilita el intercambio de líquido a través de la capa epitelial. 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 DEX-IT, se previene la formación de hidrops experimental y sus consecuencias funcionales en el potencial de acción y sumación (Ozer y cols, 2008). Se ha comprobado una mayor concentración de DEX en el vestíbulo que en la cóclea, debido probablemente, a la comunicación inter escalas y a la comunicación entre el espacio perilinfático y endolinfático. La DEX no se distribuye distalmente a lo largo de la cóclea, llegando muy poca cantidad de fármaco al ápex coclear (frecuencias conversacionales y bajas), debido a que la vida media de la DEX, cuando alcanza la perilinfa, es corta, comparada con la GM o la metilprednisolona. Por ello, la exposición de la DEX-IT a las regiones del habla se produce en niveles muy bajos y por un periodo corto de tiempo.

La molécula activa de la metilprednisolona es también poco soluble en solución acuosa. Normalmente es administrada en una forma más soluble como metilprednisolona hemisuccinato. Alcanza concentraciones más altas y durante un mayor periodo de tiempo que el resto de los esteroides, tanto en perilinfa como en endolinfa (Parnes y cols, 1999). Existen estudios que comparan la DEX con la metilprednisolona IT para el tratamiento de la EM: se ha comprobado que la metilprednisolona puede mejorar el nivel de audición en mayor medida que la DEX IT, pero los dos fármacos consiguen un buen control de los síntomas vertiginosos en la EM. Sin embargo, se ha comprobado un beneficio más sostenido con la metilprednisolona IT que con la DEX-IT (Masoumi, 2017). Estudios recientes ponen en duda el efecto de la DEX fosfato, aplicada IT, en concentración de 4 mg/ml, para el tratamiento de los desórdenes del oído interno, ya que la concentración de fármaco alcanzada en la cóclea es muy baja y por un periodo corto de tiempo (Salt y Plontke, 2018). El principal inconveniente de la metilprednisolona es que produce disconfort en el momento de su aplicación IT en el oído medio.

Existe una gran variabilidad en los resultados de los estudios en los que se utilizan esteroides administrados IT. La primera de las causas es la dosis y el tipo de esteroide utilizado: la DEX es el esteroide más comúnmente utilizado pero las dosis varían, según los Centros, de 4 a 24 mg/ml. La metilprednisolona es utilizada normalmente a dosis de 40 mg/ml (Hamid y Trune, 2008). En cuanto a la pauta de administración, también es muy variable de unos Centros a otros: algunos autores usan inyecciones diarias de DEX, a dosis de 4 mg/ml, durante 5 días consecutivos; otros autores han visto resultados positivos con una inyección de DEX-IT por semana, durante 4 semanas consecutivas. Cualquiera que sea la pauta, se ha visto que el tratamiento con corticoides IT mejoran, tanto la severidad, como la frecuencia de las crisis de vértigo, comparado con placebo, en un periodo de 24 meses de seguimiento (Philips y Westerberg, 2011). La administración IT de los

esteroides alcanza concentraciones más altas en el oído interno que su administración sistémica, aunque se ha determinado que la administración simultánea IT e intravenosa mejora significativamente el control del vértigo (García-Purriños y cols, 2005).

Otra de las causas que genera variabilidad es el método utilizado para la aplicación del tratamiento: en general, el método más empleado en todo el mundo es la introducción intratimpánica directa en el oído medio. Sin embargo, también esta vía de administración presenta cierto grado de variabilidad en cómo se realiza. Algunos autores inyectan directamente, puncionando sobre la membrana timpánica; otros realizan dos punciones para "expulsar" el espacio aéreo del oído medio; y otros inyectan el fármaco en el oído medio cada 10 min. Desafortunadamente, no hay consenso general. Lo importante es que el médico se asegure de que hay suficiente medicamento en el oído medio, con o sin ventilación, permaneciendo el paciente durante 30 min en decúbito supino, con la cabeza girada hacia el oído no tratado para asegurar la difusión a través de la membrana de la ventana redonda (Plontke y Salt, 2006).

La tercera razón de la variabilidad de los resultados de los corticoides IT, es el estadio de la enfermedad en el que se encuentra el paciente en el momento de aplicar la inyección. Fisiológicamente tiene sentido que la perfusión realizada en una fase temprana de la enfermedad debe ser más beneficiosa, ya que el oído no ha sufrido aún un daño permanente. Sin embargo, estudios recientes, no encuentran relación entre la etapa de la enfermedad y los resultados con corticoide IT (Atrache y cols, 2016).

- *Aminoglucósidos*

En general, existen dos tipos de intervenciones para la EM: las que intentan modular la enfermedad reduciendo la gravedad y la frecuencia de las crisis vertiginosas, y las dirigidas a la ablación del órgano vestibular final. La GM-IT intenta controlar las crisis de vértigo mediante la ablación parcial del órgano vestibular final.

Schuknecht, en los años 50, fue el primero en publicar el uso de los aminoglucósidos IT en pacientes con EM, en concreto la estreptomina (Schuknecht, 1957). Posteriormente la estreptomina se reemplazó por la GM, otro antibiótico aminoglucósido, que se considera más vestibulotóxico que ototóxico, y por tanto, con un menor riesgo de pérdida de audición con respecto a la estreptomina. El efecto de la GM sobre la cóclea se localiza inicialmente a nivel de la espira basal, generando una pérdida de células ciliadas externas que son reemplazadas por células de sostén, lo que explica la hipoacusia selectiva en frecuencias agudas.

El efecto tóxico de la GM se produce por la destrucción de las células ciliadas, si bien los mecanismos bioquímicos y moleculares no son del todo conocidos. La proporción de fármaco que alcanza el interior de la célula es variable según el mecanismo utilizado: se considera que es de intercambio en un (60%), y activo en un (40%). Del primero depende el fenómeno de toxicidad aguda, que es reversible y es consecuencia de la acción calcio-antagonista del fármaco. El segundo mecanismo o activo, está relacionado con cierto aporte energético, sigue dos posibles vías, e implica la interacción del fármaco con las cargas negativas de la pared celular. Ambos mecanismos provocan una alteración en la integridad de la membrana plasmática, e impide la formación de inositol-trifosfato (IP3); además existe una acción intrínseca propia de la GM a nivel intracelular, donde forma un

complejo con el hierro capaz de generar radicales libres (Forge y Schacht, 2000). Los radicales libres son moléculas inestables y muy reactivas, capaces de atacar a los lípidos y las proteínas de la membrana celular, por lo que la célula deja de ejercer sus funciones propias (Avallone y cols, 2008).

En las tres últimas décadas la inyección de GM-IT se ha convertido en una opción habitual de tratamiento para la EM. El objetivo de esta terapia es lesionar o realizar una ablación química del laberinto enfermo para detener la disfunción fluctuante del laberinto que causa los síntomas de la EM, y crear una situación duradera de hipofunción que el cerebro pueda compensar.

Al igual que ocurre con los corticoides administrados IT, existe gran variabilidad en el método de aplicación y en la dosificación.

En general, existen cinco grupos diferentes de aplicación (Pullens y van Benthem, 2011):

- Dosis diarias múltiples, en la cual se administran tres dosis diarias de GM.
- Dosis semanal, en la cual se administran inyecciones semanales, generalmente durante 4 semanas.
- Técnica de dosis baja, en la cual se administran una o dos inyecciones con repetición del tratamiento sólo para el vértigo recurrente.
- Administración continua por microcatéteres.
- Técnica de ajuste de dosis o “a demanda”, en la cual se administran dosis diarias o semanales, repitiendo el tratamiento sólo si no remiten los síntomas vestibulares. El tratamiento finaliza cuando se controlan los síntomas vestibulares o existe incremento de la pérdida de audición. No se debe confundir un posible efecto ototóxico, con una nueva crisis, fenómeno que acaece en aproximadamente el 10% de los pacientes. El proceder “a la demanda” dilata mucho el tratamiento y aumenta la sensación de cronicidad.

El número de pacientes que sufren un deterioro auditivo significativo tras la administración de aminoglucósidos, (umbral tonal medio 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 (Chung y cols, 2007). No existe consenso sobre el mejor régimen de dosis de aminoglucósidos para disminuir el daño de la audición, pero al comparar protocolos de dosis fijas, con protocolos de dosis “a demanda”, los autores no encuentran diferencias significativas en términos de control de los síntomas vertiginosos (Carey, 2004; Chia, 2004 y cols). La Cochrane Collaboration concluye que la GM es un tratamiento efectivo para el control del vértigo de la EM, pero con un riesgo potencial de pérdida auditiva, por lo que recomiendan su administración a dosis bajas, en intervalos distanciados de tiempo, o interrumpiendo el tratamiento cuando se advierten signos de cotoxicidad (Diamond, 2003)

A día de hoy todavía no existe un consenso respecto a la aplicación del tratamiento IT en pacientes con EM, ni en el caso de los corticoides, ni de los aminoglucósidos.

En líneas generales, dada la naturaleza ototóxica de la GM, la indicación del tratamiento está 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 permiten su utilización en un mayor número de situaciones o en aquellos casos comprometidos (EM en oído único, EM bilateral, EM en oído con mejor función vestibular o EM en fases incipientes de la enfermedad) (Pérez Fernández y García Purriños, 2009).

1.7.2.2.2. Tratamiento quirúrgico no intratimpánico

El tratamiento quirúrgico puede ser considerado en aquellos pacientes con patología unilateral que presentan incapacidad y crisis de vértigo invalidantes, tras 3-6 meses recibiendo tratamientos más conservadores (Monsell y cols, 1988).

Los métodos quirúrgicos de los que disponemos actualmente pueden clasificarse en: *técnicas destructivas*, aquellas cuya intención es resolver el vértigo eliminando la función vestibular y la función auditiva del oído afecto; *técnicas semidestructivas*, aquellas que pretenden eliminar el vértigo destruyendo parcial o totalmente la función vestibular y preservando la función auditiva del oído comprometido; y *técnicas no destructivas*, que pretenden eliminar el vértigo conservando inalterada la función vestibular y la función auditiva (Tabla 1.10).

Si la audición del paciente es socialmente aceptable (80% de discriminación en la audiometría verbal) se aconseja llevar a cabo una técnica quirúrgica no destructiva. Si la audición del paciente es socialmente inaceptable, puede ser considerada una técnica quirúrgica destructiva (Wiet y cols, 1981). Estos procedimientos no excluyen las modalidades de tratamientos más conservadores.

Tabla 1.10. Clasificación de los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del vértigo (Aristegui, 2003)

Métodos no destructivos	Métodos semidestructivos	Métodos destructivos
- Cirugía del saco endolinfático (descompresión/shunt)	- Neurectomía vestibular	- Laberintectomía (transcanal o transmastoidea)
- Inserción de tubos de drenaje	- Gentamicina intratimpánica	- Neurectomía vestibular translaberíntica
- Oclusión de canal semicircular posterior		

Las *técnicas no destructivas* comúnmente utilizadas son:

1. Descompresión del saco endolinfático: la cirugía sobre el saco se practica tras realizar una mastoidectomía amplia, abriendo la duramadre de la fosa posterior por detrás del conducto semicircular posterior. Expuesto el saco, se puede practicar desde la simple descompresión de dicho saco, hasta una apertura del mismo, con colocación o no de un drenaje hacia la mastoides o hacia la meninge (shunt endolinfático mastoideo). Esta técnica es la única verdaderamente conservadora en el sentido de que no invade el espacio laberíntico y, por tanto, minimiza el riesgo de afectación de la audición. Sin embargo, la existencia de discrepancias en cuanto a los resultados y el bajo nivel de evidencia de los diferentes estudios, hacen que sea una técnica controvertida para los diferentes autores (Lim, 2015).

2. Inserción de tubos de drenaje que disminuyen la presión en el oído medio.
3. Obliteración del canal semicircular posterior, que tiene como objetivo abolir el movimiento endolinfático en este canal. Cirugía más utilizada en el tratamiento del VPPB.

Las *técnicas semidestructivas* más empleadas son:

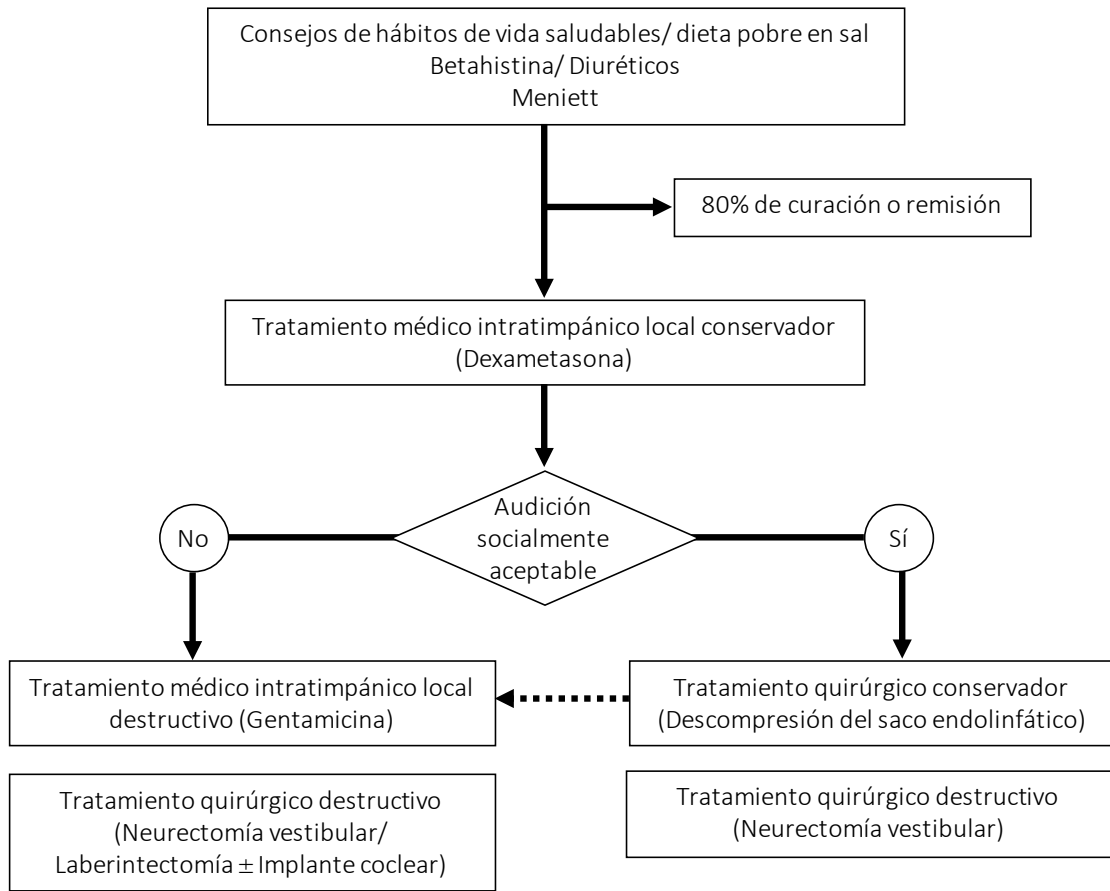
1. Inyección intratimpánica de aminoglucósidos, fundamentalmente GM, u otros fármacos vestibulotóxicos, en el oído medio, para llevar a cabo una laberintectomía química (Pullens, 2013). Requiere de una intervención quirúrgica menor para su aplicación. Los resultados son prometedores, pero la diversidad de procedimientos de aplicación y la falta de seguimiento adecuado a largo plazo (>10 años) entre las distintas series con similar metodología, hacen que debamos ser prudentes a la hora de valorar los resultados (Aristegui, 2003).
2. Neurectomía vestibular: Consiste en la sección selectiva de la porción vestibular del VIII par craneal o estatoacústico. En su acepción completa, debe extirparse un fragmento del nervio; en la práctica, la sección del nervio (neurotomía) suele provocar una retracción del cabo o cabos, produciendo el mismo efecto. La sección del nervio provoca una desaferentización que, si se realiza de forma correcta, es completa y, por tanto, provoca una situación estable que facilita el trabajo de compensación vestibular a nivel central. La neurectomía vestibular puede realizarse por distintas vías de abordaje, siendo igualmente efectiva por cualquiera de ellas. Las diferencias radican en las dificultades técnicas y las posibles complicaciones de unas y de otras. La neurectomía vestibular ofrece tasas de resolución del vértigo próximas al 100%, situando este procedimiento quirúrgico en el escalón más alto en cuanto a resultados para aliviar el síntoma vértigo (Aristegui, 2003).

La *técnica destructiva* mayormente utilizada en la EM discapacitante es la laberintectomía. Este procedimiento provoca la pérdida completa de los restos auditivos del lado operado, por lo que debe reservarse para aquellos pacientes que tengan una audición no aprovechable. Está descrita la posibilidad de utilizar un implante coclear con éxito tras una laberintectomía (Facer y cols, 2000), pero debe programarse con anterioridad, debido a la posibilidad de fibrosis u osificación que impidan con posterioridad, la colocación del implante.

La elevada complejidad de las técnicas quirúrgicas anteriormente descritas hace que se opte, inicialmente, por modalidades más conservadoras, como el tratamiento farmacológico, aunque menos eficaces (Kitahara, 2018). Sin embargo, la selección del tratamiento, quirúrgico o no quirúrgico, más adecuado, actualmente sigue rodeada de controversia.

Recientemente, en el congreso de la Federación Internacional de Sociedades de ORL (IFOS) celebrado en París, en junio de 2017, se reunieron seis expertos de diferentes continentes, en una mesa redonda para intentar diseñar un protocolo de tratamiento que pudiera resumirse en un algoritmo (Nevoux, 2018) (Figura 1.5). La mayoría de los autores recomiendan, como primera línea de tratamiento, realizar cambios en los hábitos de vida, lo que incluye la regulación de los periodos del sueño y reposo, el abandono del hábito tabáquico, la reducción del estrés, y la realización de modificaciones en la dieta, como disminuir la ingesta de sal, la cafeína y el alcohol.

Figura 1.5. Propuesta de algoritmo ICON (*International Consensus*) para el tratamiento de la enfermedad de Menière



(Adaptado de Nevoux y cols, 2018)

Dos opciones terapéuticas deberían ser consideradas también como primera línea de tratamiento, para ayudar al paciente a reducir la incapacidad ocasionada por el vértigo: la rehabilitación vestibular y la psicoterapia.

En cuanto a los fármacos utilizados como primera opción terapéutica, los diuréticos son los más frecuentemente administrados en la mayoría de los países, utilizando hidroclorotiazida, acetazolamida y clortalidona en orden decreciente. La betahistina tiene gran popularidad en Europa, Japón y Australia, pero no tanto en EE.UU. La dosis de betahistina varía dependiendo del Centro, pero los autores reportan una mayor efectividad utilizando una dosis mínima de 48 mg/día. Asimismo, otra opción terapéutica no invasiva y que se aconseja como primera línea de tratamiento, es el Meniett® system, cuya recomendación se incluye en el algoritmo de tratamiento de Italia y Australia. Alrededor del 80% de los pacientes no precisarán otras opciones de tratamiento, consideradas segundas líneas de tratamiento, para alcanzar el control de los síntomas.

Para conseguir la remisión de los síntomas en aquellos pacientes que presentan una enfermedad refractaria se proponen los corticoides IT como segunda línea de tratamiento.

En tercer lugar, se intentaría una técnica quirúrgica conservadora, como es la descompresión del saco endolímfático. Aunque en las últimas décadas se ha visto una tendencia a disminuir la frecuencia de la realización de la técnica de la descompresión del saco endolímfático, en favor de los tratamientos IT, no debemos desechar esta opción, fundamentalmente en

pacientes jóvenes o con buena reserva auditiva, cuando los tratamientos conservadores han fracasado.

El siguiente nivel de tratamiento sería la GM-IT, que es probablemente el método quirúrgico semidestructivo más eficaz en el control de las crisis vertiginosas de la EM, pero conlleva un riesgo no deseable de pérdida auditiva.

En el último nivel de tratamiento se recomiendan las técnicas quirúrgicas ablativas: laberintectomía y neurectomía vestibular. Estas técnicas reportan mejores resultados en el control del vértigo que la GM-IT. Los autores recomiendan indicarlas en pacientes que sufren de crisis de vértigo severas y frecuentes, y que además se acompañan de una pobre función auditiva, pero con una buena función vestibular contralateral.

1.7.3. Perspectivas de futuro

En los últimos años se han desarrollado técnicas nuevas para administrar los fármacos directamente en el oído interno con el objetivo de conseguir una liberación sostenida, mediante aplicación de hidrogeles o nanopartículas de ácido glicólico o poliláctico.

Además, se ha desarrollado, en modelos animales, un sistema de perfusión con una bomba osmótica para la aplicación directa sobre el oído interno. Esta vía de aplicación está siendo investigada para la terapia génica, mediante el empleo de ARN de interferencia para silenciar genes, así como en la terapia celular con células madre.

- *Terapia génica*

La transferencia génica mediada por virus en el oído interno ha evolucionado en la última década, desde vectores simples, hasta vectores más complejos con transgenes variables y múltiples, para tratar lesiones del oído interno. Los experimentos que demuestran la transferencia de genes en el epitelio sensorial vestibular humano ofrecen la prueba inicial de que el tejido humano del oído interno maduro es una diana adecuada para los agentes de transferencia génica: el adenovirus, en concreto, es un vehículo prometedor para la transferencia de genes en humanos.

Las aplicaciones de la terapia transgénica, incluyendo la recuperación de la audición por regeneración de las células ciliadas, se refinarán en los próximos años con mejoras en los métodos de administración y distribución dentro del oído interno, dirigidos a tipos específicos de células del oído interno, usando secuencias génicas promotoras y especializadas y serotipos virales.

A medida que nuestro conocimiento de la función de las células ciliadas y los factores que lesionan las células ciliadas se profundice, es probable que se identifiquen nuevas células diana y nuevos transgenes; así pues, la terapia génica puede convertirse en una opción terapéutica muy esperanzadora para los desórdenes del equilibrio y la audición (Kanzaki, 2018).

- *Implante vestibular*

El objetivo de los implantes vestibulares es, en primer lugar, restaurar artificialmente la función vestibular de los pacientes con pérdida vestibular bilateral, proporcionando al sistema nervioso central información de movimiento mediante estimulación eléctrica del nervio

vestibular (Guinand y cols, 2015). El prototipo de implante vestibular transduce la velocidad angular de la cabeza sobre un eje de rotación y proporciona esta información al cerebro mediante la modulación de la tasa de impulsos eléctricos aplicados al nervio ampular del canal correspondiente. Hasta la fecha, todos los ensayos se han centrado en la implantación a nivel de los CSC. Esto se debe a que los estereocilios de las células ciliadas en las crestas ampulares de los CSC están alineados de manera que la rotación de la cabeza aumenta o disminuye la velocidad de disparo de todas las aferentes primarias que inervan el conducto, dependiendo de la dirección de rotación de la cabeza. Por el contrario, los estereocilios en las máculas otolíticas del utrículo y sáculo están orientados radialmente y en dirección inversa, por lo que, las aferencias de los otolitos primarios se modulan dibujando un patrón complejo cuando la cabeza se inclina, lo que no se puede simular fácilmente aumentando o disminuyendo la velocidad o la amplitud de los pulsos de corriente aplicados a las aferencias otolíticas (Lewis, 2016).

Los estudios experimentales realizados hasta la fecha informan de cambios periféricos y centrales en la respuesta a la estimulación eléctrica de los órganos terminales vestibulares con un neuroestimulador implantado después de una lesión química de los órganos terminales con GM. Se ha observado una plasticidad del SNC que es capaz de mantener respuestas conductuales útiles a la estimulación eléctrica (Philips y cols, 2015).

- Laberintectomía e implante coclear simultáneo

La laberintectomía simultánea a la implantación coclear en pacientes afectados de EM unilateral ofrece una oportunidad para abordar el vértigo intratable y restaurar la percepción auditiva en unos pacientes con una hipoacusia neurosensorial profunda. Ha sido comprobada también, la disminución de la percepción del acúfeno, tanto en el oído en el cual se realiza la implantación coclear, como en el oído contralateral, efecto que es consecuencia de la implantación coclear, ya que estudios anteriores no reportaban reducción en la percepción del acúfeno cuando se realizaba únicamente la laberintectomía (Baguley y cols, 2005). La reorganización central de la vía auditiva que se produce después de una sordera unilateral, que además puede exacerbar el acúfeno, puede aliviarse proporcionando información auditiva al oído sordo mediante un implante coclear. Por ello, los resultados beneficiosos publicados sobre la laberintectomía simultánea con implante coclear en pacientes con EM unilateral, hacen de esta modalidad de tratamiento una alternativa atractiva para los pacientes candidatos.

2

Justificación

La enfermedad de Menière (EM) incluye, entre sus síntomas, un vértigo periférico de severidad variable, pudiendo llegar a convertirse en una enfermedad de carácter invalidante y con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. A pesar de existir gran cantidad de trabajos de investigación cuyo objeto de estudio es la EM, todavía se desconoce su etiopatogenia exacta. Está descrita la presencia de HE en estudios histopatológicos de oído interno de pacientes afectados de EM; sin embargo, el HE no explica todas las características clínicas de la enfermedad, incluyendo la progresión de la hipoacusia o la repetición de las crisis de vértigo; por tanto, a día de hoy, no conocemos con certeza la causa de este fenómeno. A este desconocimiento se une la dificultad de que estamos estudiando una patología crónica y fluctuante, para cuyo diagnóstico aún no disponemos de marcadores biológicos o pruebas complementarias a la exploración, que por sí solas establezcan la existencia de la enfermedad, por lo que el diagnóstico es fundamentalmente clínico siguiendo los criterios establecidos en el consenso de la AAO-HNS de 1995, (Committee and Hearing and Equilibrium, 1995):

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, inicialmente. Recientemente, un conjunto de sociedades científicas se ha reunido para establecer nuevos criterios que nos ayuden a identificar y diagnosticar la enfermedad en fases tempranas (López-Escamez y cols, 2016). Aún con todo, y a pesar de que las pruebas complementarias pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, todavía muchos especialistas, en su medio de trabajo, carecen de pruebas o técnicas avanzadas (tales como el VHIT, los VEMP, o la RMN de 3 Teslas (3T) real tras administración de gadolinio, entre otras), lo que provoca un diagnóstico de EM dudoso en algunas situaciones, y por ello, en las mencionadas circunstancias, se tiende a actuar de una manera empírica o intuitiva.

El uso de tratamiento IT se ha extendido, en los últimos años, como alternativa eficaz para los casos de EM refractaria al tratamiento médico, ya que esta modalidad terapéutica nos permite tratar únicamente el oído enfermo, previniendo los efectos secundarios sistémicos (Garduño-Anaya y cols, 2005), y tratar los oídos contralaterales en los casos de EM bilateral, con la ventaja de que la técnica utilizada es mínimamente invasiva y bien tolerada por los pacientes, por lo que puede ser realizada en la consulta, aplicando previamente anestesia local.

Se estima que aproximadamente un 5-25% de los pacientes recibirán tratamiento IT con GM o corticoides, al no haber alcanzado mejoría sintomática tras un periodo aproximado de 6 meses con tratamiento médico convencional. La laberintectomía química con GM-IT fue introducida por Schmidt y Beck ya en los años 80 (Schmidt y Beck, 1980), con resultados exitosos para el

control de los síntomas vertiginosos, pero ya entonces, era conocido su potencial efecto ototóxico. Los corticoides IT, para el tratamiento de la EM refractaria, fueron introducidos más tarde con el objetivo fundamental de conseguir los mismos resultados que la GM-IT, evitando los efectos ototóxicos colaterales (Boleas Aguirre y cols, 2008). La literatura médica avala la eficacia del tratamiento IT en la EM, tanto con esteroides, como con GM, pero todavía no existen protocolos o guías clínicas acerca de cuál es el fármaco de elección en cada momento y en cada paciente. Existe gran variabilidad, también, en cuanto al número de inyecciones, dosis, volumen de medicación, protocolo de aplicación, y seguimiento, lo que dificulta la comparación de resultados de los tratamientos IT aplicados en la EM, entre los distintos autores (Perez Garriguez y Lopez Escamez, 2009).

Con este estudio pretendemos valorar el efecto de dos tratamientos IT: la GM-IT y la DEX-IT, administrados de manera aleatoria, en pacientes diagnosticados de EM refractaria, valorando el impacto del tratamiento en cada uno de los síntomas de la triada clásica que define la EM, según la AAO-HNS, (síntomas vertiginosos, acúfeno y disminución de la audición).

Esperamos obtener resultados estadísticamente significativos que puedan orientarnos en la elección del fármaco a utilizar, ante un paciente con diagnóstico de EM, y aportar a la literatura científica otro estudio que, junto con los ya existentes, pueda ayudar a desarrollar un protocolo universal de terapia IT.

3 Objetivos

3.1. Objetivo general

El objetivo fundamental es realizar un estudio comparativo, entre GM-IT y DEX-IT, aplicados de manera aleatoria, sobre el efecto provocado en cada uno de los tres síntomas que definen la enfermedad (crisis vertiginosas, acúfeno o sensación de plenitud ótica e hipoacusia), en pacientes con EM refractaria.

3.2. Objetivos específicos

Se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- a) Analizar el número de series de inyecciones requeridas y el número de inyecciones por cada serie, para obtener mejoría en la frecuencia o intensidad de las crisis vertiginosas, con cada uno de los tratamientos IT (GM-IT y DEX-IT).
- b) Establecer el tiempo transcurrido, desde que se diagnosticó la enfermedad hasta el inicio de la administración de la terapia IT, así como el tiempo libre de enfermedad entre las series de inyecciones con cada uno de los dos tipos de tratamientos estudiados en nuestra muestra.
- c) Evaluar y comparar la eficacia de los dos tratamientos (GM-IT y DEX-IT), sobre el síntoma acúfeno.
- d) Evaluar y comparar la eficacia de los dos tratamientos (GM-IT y DEX-IT), sobre el control del vértigo.
- e) Analizar y comparar la variación de la audición en pacientes tratados con DEX-IT y GM-IT.
- f) Analizar la influencia de la evolución de los distintos síntomas que componen la EM (acúfeno, vértigo y audición) entre sí, tras la aplicación del tratamiento IT.

4

Metodología

4.1. Diseño del estudio y selección de la muestra

Se realizó un estudio observacional y longitudinal, utilizando datos históricos de todos aquellos pacientes con EM que fueron atendidos en la unidad de Otoneurología de los Servicios de Otorrinolaringología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España), que habían recibido tratamiento IT, de manera aleatoria, con GM o DEX, entre 1999 y 2014. También se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados inicialmente en el Hospital Ernest Lluch de Calatayud, y que fueron derivados al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa durante el periodo de estudio. La recogida de datos se llevó a cabo durante el año 2015.

4.1.1. Criterios de inclusión y exclusión

4.1.1.1. Criterios de inclusión

- Cumplir con los requisitos diagnósticos de EM, según definición de la AAO-HNS (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995), que no respondieron al tratamiento médico convencional (el cual incluía, cambios en los hábitos de vida y alimentación, diuréticos, vasodilatadores, sedantes vestibulares y otros), y que posteriormente fueron tratados con GM-IT o DEX-IT, de manera aleatoria.
- Periodo de seguimiento mínimo de 18 meses.

4.1.1.2. Criterios de exclusión

- Presentar algún proceso patológico de oído medio concomitante, o patología retrococlear constatada mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN).
- Pacientes con diagnóstico de EM bilateral
- Pacientes que fueron tratados con ambos fármacos (DEX-IT y GM-IT), durante el periodo de seguimiento.

4.1.2. Selección de la muestra

Partimos de una muestra de 97 pacientes, de los cuales 8 pacientes presentaron la enfermedad de manera bilateral y, de éstos, hubo 4 pacientes a los que se les trataron ambos oídos. Estos 8 pacientes fueron excluidos, puesto que la elección del tratamiento IT en los oídos contralaterales no pudo ser aleatoria, además, dada la diferente etiopatogenia de los pacientes con EM unilateral y EM bilateral, no hubiera sido posible comparar la respuesta al tratamiento.

De los 97 pacientes de los que partimos inicialmente, 25 pacientes recibieron tratamiento, tanto con DEX-IT, como con GM-IT, durante el periodo de seguimiento del estudio, por lo que fueron excluidos al no poder atribuir el efecto del tratamiento a ninguno de los tratamientos comparados.

4.1.3. Procedimiento y técnica de aplicación

El procedimiento seguido para la aplicación de los tratamientos IT, en nuestro estudio, se iniciaba con la colocación de los pacientes en posición supina y torsión lateral de la cabeza, apoyándose sobre el oído contralateral al oído tratado. Se instilaba entonces, anestesia local con lidocaína aerosol al 10%, dejándola actuar 3-5 min, y posteriormente, se inyectaba el fármaco a través del tímpano, bajo visión microscópica, con aguja intratecal y jeringa de 2 ml.

Las inyecciones IT de GM se realizaron sucesivamente “a demanda” hasta conseguir mejoría, según la opinión subjetiva de los pacientes, sobre su estado general, fundamentalmente por reducción de la intensidad o frecuencia de las crisis vertiginosas. La dosis utilizada en el estudio fue de 40 mg/ml de GM, administrando aproximadamente 0,4 ml del fármaco.

En el caso de la DEX, al igual que con la GM, se administraron las inyecciones necesarias hasta conseguir resultados subjetivos en términos de mejoría de intensidad y frecuencia de las crisis vertiginosas. En ningún caso hubo que administrar más de cinco inyecciones por serie de inyecciones. La dosis utilizada fue de 4 mg/ml sin diluir, administrando la cantidad necesaria hasta que la caja del oído medio quedó repleta: aproximadamente 1 ml en cada inyección.

En los casos en los que se observaron signos de ototoxicidad coclear con cualquiera de los fármacos utilizados, se detuvo inmediatamente el tratamiento IT.

4.1.4. Obtención de datos

Los datos clínicos y demográficos de los pacientes fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria. Para la revisión de las historias clínicas se contó con la aprobación previa de la Dirección de cada uno de los hospitales (Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet) y con el cumplimiento del protocolo de investigación que precisa de la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) (Anexo I).

Todas las variables recogidas fueron registradas en una base de datos Microsoft Access 2010 para Windows.

4.1.4.1. Datos epidemiológicos

Los datos epidemiológicos valorados fueron:

- *Sexo*: Hombre y mujer.
- *Edad*: Edad al diagnóstico de la enfermedad.
- *Lateralidad de la enfermedad*: Oído derecho (OD) / Oído izquierdo (OI).
- *Fecha de diagnóstico*: Se entendió como fecha de diagnóstico cuando el paciente presentaba todos los síntomas clínicos descritos en los criterios de la AAO-HNS de 1995.

4.1.4.2. Datos relativos al tratamiento

- *Tipo de tratamiento administrado*: GM-IT o DEX-IT. Debido a la falta de consenso sobre el tipo de medicamento IT a administrar (Patel, 2016), la elección del fármaco fue aleatoria.
- *Oído afectado*: Oído derecho (OD) u Oído izquierdo (OI).

- *Fecha de inicio del tratamiento*: Se recogió la fecha exacta de la primera inyección de la primera serie de inyecciones administrada.
- *Series de inyecciones*: Consideramos “serie de inyecciones” a la aplicación de un número variable de inyecciones IT (como máximo 5 inyecciones).

Las series de inyecciones se consideraron “finalizadas” cuando los pacientes refirieron mejoría subjetiva en cuanto a la intensidad y frecuencia de las crisis vertiginosas, o cuando advertimos signos de ototoxicidad, o cuando tras la administración de como máximo 5 inyecciones IT, el paciente no refería mejoría subjetiva y precisaba cambiar a otra modalidad de tratamiento. Consideramos “éxito” una serie de inyecciones: cuando el paciente refería una mejoría subjetiva en cuanto a la frecuencia o intensidad de las crisis vertiginosas y “fracaso”: cuando advertimos signos de ototoxicidad o cuando el paciente no refería una mejoría subjetiva tras la aplicación de 5 inyecciones IT como máximo.

Debido a la naturaleza fluctuante y recurrente de la enfermedad, hubo pacientes a los que se les administró más de una serie de inyecciones. Consideramos una “repetición de serie de inyecciones”, cuando habiendo transcurrido al menos 4 meses desde que se aplicó la última inyección de la serie precedente, el paciente presentaba de nuevo crisis de vértigo y se le volvía a administrar la misma modalidad de tratamiento, (GM-IT o DEX-IT), de la serie anterior.

- *Periodo de tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico de la enfermedad hasta la administración de la primera serie de inyecciones*: Se calculó el periodo de tiempo desde la fecha de diagnóstico, hasta la administración de la primera inyección de la primera serie, con cada fármaco por separado.
- *Periodo de tiempo transcurrido o periodo libre de enfermedad entre series de inyecciones*: Se calculó el periodo de tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones, para cada fármaco por separado.
- *Número de inyecciones aplicadas por serie de tratamiento*: El número de inyecciones IT fue variable en cada serie, pero se aplicaron un máximo de 5 inyecciones por serie. Se calculó el número de inyecciones administradas en cada serie, con cada uno de los fármacos comparados.
- *Duración de las series de inyecciones*: Se calculó el tiempo medio de duración de cada serie de inyecciones para cada fármaco.

4.1.4.3. Datos relativos a la enfermedad

4.1.4.3.1. Síntoma acúfeno

La evaluación del impacto del síntoma acúfeno se realizó de acuerdo a una clasificación creada específicamente para el estudio, en la cual se dividía el impacto del síntoma acúfeno en cuatro posibles categorías:

1. Acúfeno invalidante. “Es muy intenso y me incapacita para desarrollar las actividades de mi vida diaria, tengo ansiedad y depresión a causa de ello”.
2. Acúfeno muy intenso. “Es muy molesto, interfiere en algunas actividades de mi vida diaria”.

3. Acúfeno moderado. “Lo percibo y es molesto, pero no interfiere en las actividades de mi vida diaria. Me he acostumbrado a él”.
4. Acúfeno ocasional. “Sólo lo oigo cuando presto atención”.

Esta clasificación se registró antes de recibir los tratamientos y en distintos momentos tras la aplicación del tratamiento.

La evolución del síntoma acúfeno se clasificó en los siguientes grados: mejoría de un nivel (“Mejor +1”), mejoría de 2 niveles (“Mejor +2”), no variación (“Igual”), empeoramiento de 1 nivel (“Peor -1”), y empeoramiento de 2 niveles (“Peor -2”).

4.1.4.3.2. Síntoma vértigo

Evaluamos la percepción de severidad de los síntomas vertiginosos con la escala funcional del vértigo (Committee on Hearing and Equilibrium, 1995), que representa globalmente la repercusión del vértigo en las actividades diarias en la vida social y laboral, y consta de seis posibles respuestas:

1. El vértigo no afecta en nada a la vida diaria.
2. Cuando aparece el vértigo el paciente ha de cesar en su actividad diaria en ese momento, luego puede continuar normalmente y no obliga a cambiar los planes o actividades.
3. Situación similar a la 2, pero ya obliga a cambiar algunos planes de vida.
4. Puede desarrollar vida habitual, pero con un gran esfuerzo y constantemente se han de reajustar o cambiar planes de las diversas actividades.
5. No puede trabajar, conducir, ni mantener una familia. El paciente es incapaz de realizar la mayoría de sus actividades, incluso hay limitaciones para actividades esenciales. El paciente está incapacitado.
6. Baja laboral, al menos durante un año y está recibiendo compensación económica por la enfermedad.

Como disponíamos del valor asignado por los pacientes de la escala funcional de vértigo antes de recibir el tratamiento, y en las posteriores evaluaciones, clasificamos la mejoría o empeoramiento tras el tratamiento en distintos grados: mejoría de un nivel (“Mejor -1”), mejoría de dos niveles (“Mejor -2”), mejoría de tres niveles (“Mejor -3”), mejoría de cuatro niveles (“Mejor -4”), mejoría de 5 niveles (“Mejor -5”), no variación (“Igual”), empeoramiento de un nivel (“Peor +1”), y empeoramiento de dos niveles (“Peor +2”).

4.1.4.3.3. Síntoma hipoacusia

Se evaluó mediante la audiometría tonal liminar. Se exploraron las frecuencias 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 y 8.000 Hz y clasificamos el grado de audición en siete estadios, promediando los decibelios (dB) de las frecuencias 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz (Bureau International d’Audiophonologie, 1997):

1. Hipoacusia leve: Pérdida total media comprendida entre 21 dB y 40 dB.
2. Hipoacusia moderada grado 1: Pérdida entre 41 dB y 55 dB.
3. Hipoacusia moderada grado 2: Pérdida entre 56 dB y 70 dB.
4. Hipoacusia severa grado 1: Pérdida entre 71 dB y 80 dB.

5. Hipoacusia severa grado 2: Pérdida entre 81 dB y 90 dB.
6. Hipoacusia profunda: Pérdida entre 90 dB y 120 dB.
7. Cofosis: Pérdida mayor de 120 dB.

Los resultados de la variación en la audición, al igual que los resultados del síntoma vértigo y síntoma acúfeno, se obtuvieron gracias al registro previo a recibir el tratamiento, comparándolo con el estadio auditivo en el que se encontraban en las posteriores evaluaciones, y clasificamos la mejoría o empeoramiento de la audición, en distintos grados: mejoría de un estadio (“Mejor +1”), mejoría de 2 estadios (“Mejor +2”), no variación (“Igual”), empeoramiento de un estadio (“Peor -1”), empeoramiento de 2 estadios (“Peor -2”), empeoramiento de 3 estadios (“Peor -3”), empeoramiento de 4 estadios (“Peor -4”) y empeoramiento de 5 estadios (“Peor -5”).

4.1.4.4. Cronograma

- *Fechas de evaluación durante el seguimiento*: Los pacientes fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento con las escalas y pruebas que hemos explicado anteriormente y la valoración se repitió con los mismos criterios: “de forma precoz” (primeros 15 días tras tratamiento), “a corto plazo” (entre los primeros 15 días y 2 meses tras tratamiento), “medio plazo” (entre 2 y 10 meses tras tratamiento), “a largo plazo” (entre 10 meses y 2 años tras tratamiento), “muy largo plazo” (entre 2 y 5 años tras tratamiento) y “larguísimo plazo” (más allá de 5 años tras tratamiento).

4.1.5. Formularios para recogida de datos

Se diseñó una base de datos mediante el programa Microsoft Access 2010 donde se crearon tres formularios para el registro de las variables anteriormente descritas.

En el primer apartado se registraron los datos del paciente: iniciales del nombre y apellidos del paciente, número de historia clínica, fecha de nacimiento, sexo, fecha de diagnóstico de oído derecho, fecha de diagnóstico de oído izquierdo (Figura 4.1).

En el segundo apartado se recogieron los datos correspondientes al tratamiento: oído tratado, tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT), número de serie de inyecciones administrada, fecha de inicio de primera inyección de una serie de inyecciones, fecha final de última inyección de una serie de inyecciones, y número de inyecciones aplicadas en cada serie asociada (Figura 4.2).

En el último apartado se registraron los datos correspondientes a la evaluación (Figura 4.3). Se recogió el tipo de evaluación respecto al momento de aplicación de la serie de inyecciones (pre-tratamiento o post-tratamiento).

En este apartado también registramos los datos de la evolución de la audición, acúfeno y síntomas vertiginosos. Respecto a la audición, se registró el estadio auditivo según la clasificación anteriormente mencionada y los decibelios de las frecuencias 128, 256, 512, 1.000, 2.000, 4.000 y 8.000 Hz. Respecto al acúfeno, se recogió el grado de incapacidad calculado con las respuestas, según la escala diseñada por nosotros para el estudio, anteriormente descrita. Por último, para la evaluación del vértigo, se recogió la puntuación de la escala funcional del vértigo.

Figura 4.1. Formulario para la recogida de datos demográficos y clínicos

Figura 4.2. Formulario para la recogida de datos del tratamiento

Figura 4.3. Formulario para la recogida de datos de evaluación clínica

4.2. Análisis estadístico

Mediante consultas de SQL se extrajeron los datos de la base de datos Microsoft Access 2010, en la que se introdujeron inicialmente, y fueron exportados y analizados estadísticamente mediante el programa IBM SPSS 19.0 para Windows.

En todo análisis estadístico debemos empezar describiendo las características de la muestra seleccionada. Las variables cualitativas se describen utilizando frecuencias, ya sean absolutas (n)

o relativas (%) y las variables cuantitativas requieren un tratamiento distinto y su descripción está basada en media, mediana, desviación estándar (DS), los percentiles 25 (P25=primer cuartil) y 75 (P75=tercer cuartil), y rango (mínimo y máximo).

Posteriormente, en cuanto al análisis inferencial, la prueba Chi-cuadrado de Pearson es la opción por defecto para contrastar la hipótesis de independencia entre dos variables cualitativas. Se trata de una prueba no paramétrica que se aplica sobre tablas de contingencia y su funcionamiento se basa en comparar las frecuencias absolutas observadas (n) con las frecuencias que se esperarían encontrar si las dos variables fueran independientes.

La prueba Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) no siempre es válida, y en el caso de que más de un 20% de los valores esperados sean menores de 5, se debe utilizar como prueba alternativa la prueba exacta de Fisher (F), para tablas de 2 x 2, o la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV), para el resto de casos.

Complementariamente en el caso de tablas de contingencia con variables ordinales se calculó el coeficiente d de Sommers, que determina la correlación entre las dos variables, de manera que "1" indicaría una correlación directa perfecta, "-1" una correlación inversa perfecta y "0" la ausencia de correlación.

En el caso de las variables cuantitativas hay que comprobar la normalidad de las mismas, estudiando su distribución mediante el test estadístico de Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 30$) o Shapiro-Wilk ($n < 30$), según el tamaño de muestra.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable cualitativa dicotómica (dos categorías) se utiliza la prueba t de Student para muestras independientes (cuando los datos son normales) o su alternativa no paramétrica, la prueba U de Mann-Whitney (MW), cuando no lo son. De forma similar, en el caso de que fuera una variable cualitativa con más de dos categorías, se utiliza la prueba de Análisis de Varianza (ANOVA) con datos normales, y cuando no son normales, se aplica la prueba de Kruskal-Wallis (KW).

Adicionalmente, se realizó un análisis de supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Este método permite analizar el seguimiento después del tratamiento IT, evaluando el tiempo que transcurre hasta que se realiza un nuevo tratamiento, o finaliza el seguimiento del paciente.

Los valores de p menores de 0,050 fueron considerados como estadísticamente significativos.

5

Resultados

5.1. Descripción de la muestra

La muestra estudiada consistió en 73 pacientes con diagnóstico de EM definida según los criterios de la AAO-HNS de 1995, a los que se administró tratamiento IT con GM-IT o con DEX-IT, al ser pacientes refractarios al tratamiento médico convencional. Se analizaron los resultados de todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados en el apartado de Metodología, que fueron atendidos en la unidad de Otoneurología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y Hospital Universitario Miguel Servet, entre el periodo de 1999 y 2014. La recogida de datos fue realizada durante el año 2015.

5.1.1. Características epidemiológicas de la muestra

5.1.1.1. Sexo

Empezamos analizando la distribución por sexo de los pacientes de la muestra estudiada, observando un número ligeramente mayor de mujeres (56,2%) que de hombres (43,8%).

5.1.1.2. Edad

Como vemos en la Tabla 5.1, la edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de $54,4 \pm 12,4$ años (rango: 20-79 años). Las mujeres tenían una edad media al diagnóstico de 54,4 años, y los hombres de 54,3 años, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la edad entre ambos sexos ($p=0,965$).

Tabla 5.1. Relación del sexo con la edad (años)

Sexo	n	Media \pm DS	Mediana	(min; max)
Mujer	41	$54,4 \pm 13,6$	53,6	(20,7; 75,2)
Hombre	32	$54,3 \pm 11,1$	55,6	(32,8; 79,2)
Total	73	$54,4 \pm 12,4$	55,60	(20,7; 79,2)

Significación según prueba t de Student para muestras independientes, $p=0,965$

5.1.1.3. Lateralidad de la enfermedad

De los 73 pacientes estudiados y de acuerdo a los síntomas asociados, se localizó la enfermedad en 27 OD (37,0%) y en 46 OI (63,0%).

5.1.2. Análisis de variables epidemiológicas de la muestra asociadas a la elección del tipo de tratamiento administrado

Como se ha mencionado anteriormente, la elección del tratamiento IT se llevó a cabo de manera aleatoria, pero analizamos si existía asociación entre distintas variables y la elección del tipo de tratamiento administrado.

En primer lugar, analizamos la asociación entre la lateralidad del oído tratado y el tipo de tratamiento administrado. En la Tabla 5.2 observamos que, de los 24 pacientes tratados con DEX-IT, 10 presentaban la enfermedad en el OD (41,67%) y 14 en el OI (58,33%); y de los 49 pacientes tratados con GM-IT, 17 presentaban la enfermedad en OD (34,7%) y 32 en el OI (65,3%), sin observarse asociación significativa entre la lateralidad de la enfermedad (OI y OD) y el tipo de tratamiento administrado ($p=0,562$).

Tabla 5.2. Asociación entre tipo de tratamiento recibido y lateralidad de la enfermedad

Oído	n	DEX	GM
Derecho	27	37,0%	63,0%
Izquierdo	46	30,4%	69,6%
Total	73	32,9%	67,1%

Significación según prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,562$

Tampoco encontramos asociación estadística entre el sexo y el tipo de tratamiento administrado ($p=0,794$). De los 24 pacientes que recibieron DEX-IT, 10 eran hombres (41,67%) y 14 mujeres (58,33%), y de los 49 pacientes que recibieron GM-IT, 22 eran hombres (44,9%) y 27 mujeres (55,1%) (Tabla 5.3).

Tabla 5.3. Relación entre tipo de tratamiento recibido y sexo

Sexo	n	DEX	GM
Mujer	41	34,1%	65,9%
Hombre	32	31,3%	68,8%
Total	73	32,9%	67,1%

Significación según prueba Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,794$

5.2. Descripción del tratamiento IT

Debido a la falta de protocolos universales en cuanto a la elección del tratamiento IT en pacientes con EM refractaria, el tipo de tratamiento administrado (DEX-IT o GM-IT) en nuestro estudio se eligió de manera aleatoria, tal y como se ha señalado en el apartado de Metodología.

Tras la exclusión de los pacientes con diagnóstico de EM bilateral, y los pacientes que habían recibido tratamiento, tanto con DEX-IT como con GM-IT, seleccionamos un total de 73 pacientes, de los cuales 24 fueron tratados con DEX-IT (32,9%) y 49 con GM-IT (67,1%).

5.2.1. Series de inyecciones

En el apartado de Metodología se define el concepto de “serie de inyecciones” y se describe cuando se considera “finalizada” una serie de inyecciones y cuando se considera una “repetición” de serie de inyecciones. Así pues, analizamos el número de series que recibió cada uno de los pacientes, hallando que los pacientes recibieron entre una y cinco series, por lo tanto, finalmente, estudiamos 105 series de inyecciones.

Como podemos ver en la Tabla 5.4, la mayor parte de los pacientes sólo recibieron una serie de inyecciones (63,0%), y tan sólo hubo 1 caso que precisó cinco series (1,4%).

Tabla 5.4. Relación del nº de series de inyecciones recibidas por paciente

Nº de series inyecciones recibidas	Pacientes	
	n	%
1	46	63,0%
2	24	32,9%
3	2	2,7%
4	0	0,0%
5	1	1,4%
Total	73	100,0%

Realizamos el análisis del número de series de inyecciones recibidas en función del tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT), encontrando que, proporcionalmente, a los pacientes tratados con DEX-IT, se les administró un menor número de series de inyecciones que a los pacientes tratados con GM-IT, aunque sin hallar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,268$) (Tabla 5.5). No hubo ningún paciente de los tratados con DEX-IT al que se le administraran más de dos series de inyecciones, y el único paciente al que se le administraron cinco series fue tratado con GM-IT.

Tabla 5.5. Relación de nº de series de inyecciones recibidas por paciente según tipo de tratamiento recibido (DEX-IT o GM-IT)

Nº de series de inyecciones recibidas	Pacientes		
	DEX-IT	GM-IT	Total
1	20 (83,3%)	26 (53,1%)	46
2	4 (16,7%)	20 (40,8%)	24
3	0 (0,0%)	2 (4,1%)	2
4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0
5	0 (0,0%)	1 (2,0%)	1
Total	24	49	73

Significación según prueba de Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,683$

5.2.1.1. Tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones

En la Tabla 5.6 se refleja el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la administración de la primera serie de inyecciones, y el intervalo de tiempo transcurrido o tiempo libre de enfermedad, entre una serie y la siguiente, estratificándolo por el tipo de tratamiento (GM-IT o DEX-IT).

El promedio de tiempo calculado, desde la fecha de diagnóstico, hasta el inicio de la primera serie de inyecciones, ya fuera con GM-IT o DEX-IT, fue de $33,6 \pm 36$ meses; el promedio de tiempo entre el diagnóstico e inicio de la primera serie de inyecciones con DEX-IT fue de $40,8 \pm 43,2$ meses; y en los casos tratados con GM-IT fue de $30 \pm 32,4$ meses, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre GM-IT y DEX-IT ($p=0,255$).

El intervalo de tiempo transcurrido, o tiempo libre de enfermedad, entre la primera serie de inyecciones y la segunda serie, en los pacientes tratados con GM-IT fue mayor ($32,4 \pm 34,8$ meses)

que en los pacientes tratados con DEX-IT ($9,6 \pm 7,2$ meses), pero sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,116$).

Los pacientes tratados con DEX-IT recibieron dos series de inyecciones como máximo, y por tanto, no pudimos comparar el tiempo libre de enfermedad entre la segunda y la tercera serie de inyecciones entre GM-IT y DEX-IT, pero analizamos el tiempo transcurrido entre la segunda y tercera serie de inyecciones de los pacientes tratados con GM-IT, hallando un promedio de tiempo, entre la segunda serie y la siguiente, de $42 \pm 13,2$ meses.

Tabla 5.6. Intervalo de tiempo (meses) entre series de inyecciones estratificado por tipo de tratamiento

Intervalos		Trat.	n	Media \pm DS	Mediana	p
Diagnóstico	Inicio	DEX	24	$40,8 \pm 43,2$	28,8	0,255 ^{MW}
	1ª serie	GM	49	$30 \pm 32,4$	18	
Final	Inicio	DEX	4	$9,6 \pm 7,2$	6	0,116 ^{MW}
	1ª serie	GM	23	$32,4 \pm 34,8$	20,4	
Final	Inicio	GM	3	$42 \pm 13,2$	39,6	
2ª serie	3ª serie					

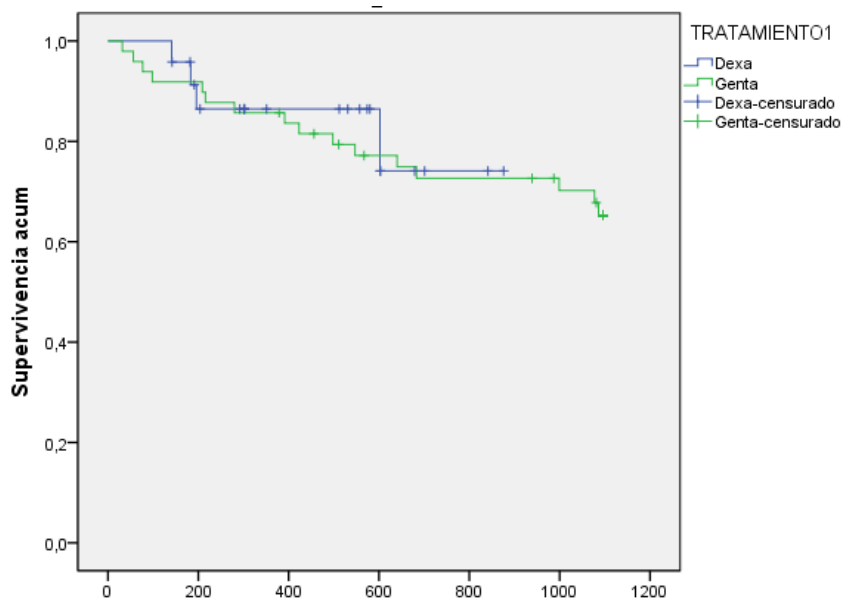
MW: Significación según prueba U de Mann-Whitney

Por tanto, comprobamos que el tiempo transcurrido entre una serie de inyecciones y la repetición de la siguiente fue mayor en el caso de los pacientes tratados con GM-IT, que en los pacientes tratados con DEX-IT, pero sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos comparados.

Analizamos, mediante la prueba de Kaplan-Meier, el tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones IT administradas, con cada uno de los fármacos comparados, con el objetivo de determinar la tasa de "supervivencia", es decir, la suficiente satisfacción en el control del vértigo como para no precisar la repetición de una serie de inyecciones posterior. Se consideró "fracaso" cuando hubo un control deficiente y se tuvo que proceder a la repetición de una nueva serie; y "éxito" cuando no fueron necesarias las repeticiones de sucesivas series de inyecciones.

En la Figura 5.1 se muestra el tiempo libre de enfermedad desde que se aplicó la primera serie de inyecciones IT, hasta que se aplicó la segunda serie de inyecciones IT, de cada uno de los tratamientos comparados (GM-IT y DEX-IT). Dado que los pacientes tratados con GM-IT comenzaron a tratarse con anterioridad a los pacientes tratados con DEX-IT, acotamos el periodo de seguimiento a 3 años por lo que utilizamos la prueba de Breslow, encontrando que hubo un mayor número de pacientes a los que se les aplicó GM-IT y, por tanto, se aplicó un mayor número de repeticiones de series de inyecciones a los pacientes tratados con GM-IT. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en el intervalo de tiempo libre de enfermedad, entre una serie de inyecciones y la siguiente, entre los tratamientos comparados (GM-IT y DEX-IT) ($p=0,777$).

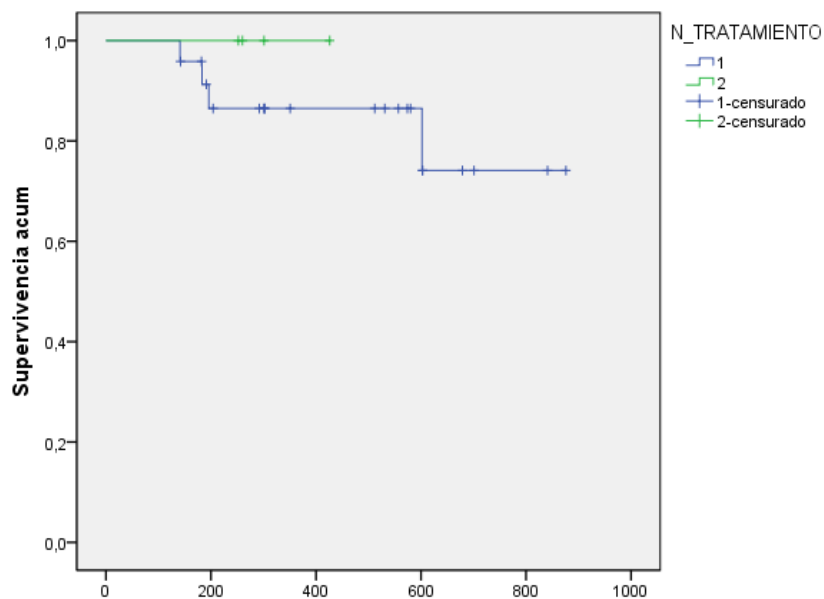
Figura 5.1. Comparación del tiempo libre de enfermedad entre administración de primera y segunda serie de inyecciones entre GM-IT y DEX-IT



Significación según prueba de Breslow a los 3 años, $p=0,777$

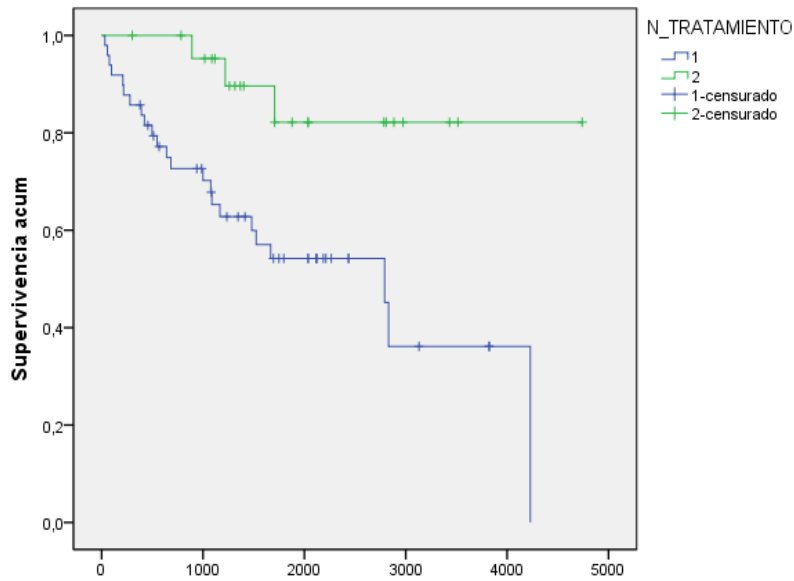
Posteriormente, analizamos el tiempo libre de enfermedad, entre series de inyecciones, para los pacientes tratados con DEX-IT, y los pacientes tratados con GM-IT por separado: no observamos diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre de enfermedad, entre series de inyecciones, en los pacientes tratados con DEX-IT (Figura 5.2), pero sí hallamos diferencias significativas en los pacientes tratados con GM-IT (Figura 5.3), observando que el tiempo libre de enfermedad aumentaba progresivamente conforme se repetía la sucesiva serie de inyecciones o, dicho de otra manera: tras la aplicación de la primera serie, se precisaba de la repetición de otra serie de inyecciones en un intervalo más corto de tiempo, que tras la aplicación de la segunda serie ($p=0,005$).

Figura 5.2. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de DEX-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones



Significación según prueba de Long Rank, $p=0,451$

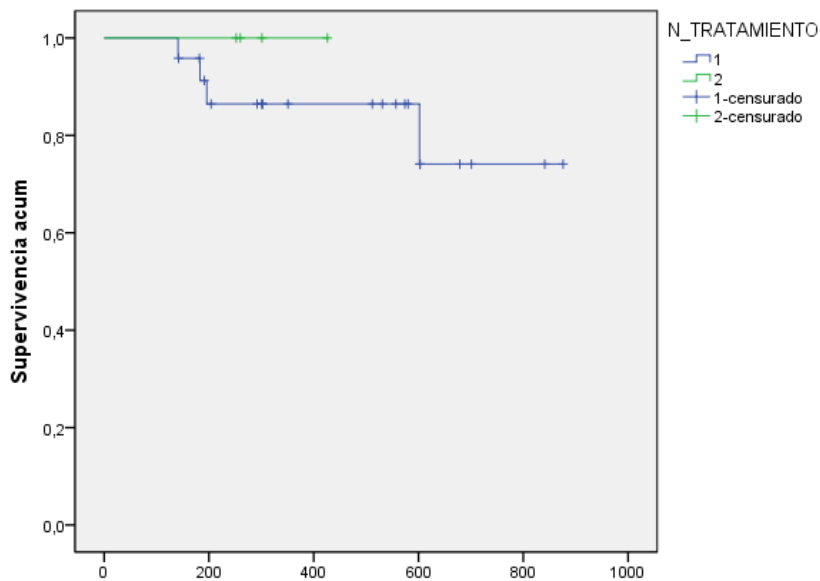
Figura 5.3. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de GM-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones



Significación según prueba de Long Rank, $p=0,005$

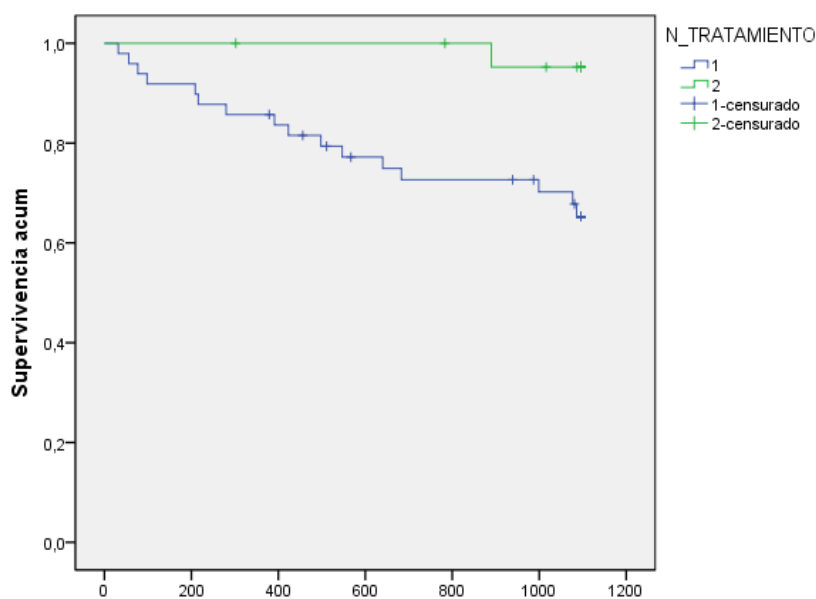
Realizamos el mismo análisis, pero con un periodo de seguimiento acotado a 3 años. Por ello, utilizamos el análisis estadístico según la prueba de Breslow: se tomó, como inicio del periodo, la fecha de aplicación de la primera inyección de la primera serie de inyecciones con los dos tipos de fármacos comparados, y como finalización del periodo, la fecha de la evaluación correspondiente a los 3 años de seguimiento. Los resultados obtenidos fueron similares a los anteriores, hallando que, en los pacientes tratados con DEX-IT, no existían diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad según el número de serie que se aplicó (Figura 5.4); sin embargo, se observaron diferencias significativas en los pacientes tratados con GM-IT (Figura 5.5), donde el periodo libre de enfermedad fue mayor tras la aplicación de la segunda serie, comparándolo con el periodo libre de enfermedad tras la aplicación de la primera serie ($p=0,008$).

Figura 5.4. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de DEX-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones en periodo de seguimiento acotado



Significación según prueba de Breslow a los 3 años, $p=0,453$

Figura 5.5. Tiempo libre de enfermedad tras la aplicación de GM-IT entre la primera y segunda serie de inyecciones en periodo de seguimiento acotado



Significación según prueba de Breslow a los 3 años, $p=0,008$

5.2.1.2. Número de inyecciones por serie

Como ya hemos comentado en la Metodología, el número de inyecciones administradas en cada serie, en el caso de ambos fármacos, se administraron “a demanda” hasta conseguir algún cambio en la función vestibular: ya fuera eliminar por completo las crisis de vértigo, o reducir el número o la severidad de las crisis vertiginosas, generando una sensación de mejoría subjetiva. Dado que la administración de las inyecciones se realizó “a demanda”, pusimos como límite máximo la aplicación de 5 inyecciones. En el supuesto de que algún paciente no encontrara mejoría tras la aplicación de 5 inyecciones de una misma modalidad de tratamiento, se considera finalizada la serie.

Cada paciente recibió entre una y cinco series de inyecciones por lo que finalmente se evaluaron 105 series y en cada una de ellas, el número de inyecciones recibidas fue variable.

En el caso de la GM se administraron como máximo 4 inyecciones, y como máximo 5 inyecciones en el caso de la DEX. En los pacientes tratados con GM-IT, el número de inyecciones por serie más frecuentemente administrado, para conseguir efecto, fue de 1 inyección, con una media de $1,70 \pm 1,13$ inyecciones; en el caso de la DEX, el número de inyecciones más frecuentemente administrado fue de 3 inyecciones, con una media de $2,61 \pm 1,13$ (Tabla 5.7). Por tanto, el número de inyecciones por serie fue mayor en los pacientes tratados con DEX-IT, hallando diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 5.7. Número de inyecciones por serie según tratamiento recibido

Tratamiento	n	Media \pm DS	Mediana	(min; max)
DEX	28	$2,61 \pm 1,13$	3	(1; 5)
GM	77	$1,70 \pm 1,13$	1	(1; 4)

Significación según prueba U de Mann-Whitney, $p<0,001$

En la Tabla 5.8 comparamos el número de inyecciones aplicadas, en la primera y segunda serie, para cada tipo de tratamiento comparado (DEX-IT o GM-IT). No se pudo hacer la comparación entre las sucesivas series de inyecciones porque los pacientes tratados con DEX-IT sólo recibieron dos series de inyecciones como máximo.

Tabla 5.8. Número de inyecciones por serie según tipo de tratamiento recibido estratificado por orden de serie

Orden de serie de tratamiento	Tratamiento	n	Media ± DS	Mediana	(min; max)	p
1º	DEX	24	2,75 ± 1,11	3	(1; 5)	0,005 ^{MW}
	GM	49	1,94 ± 1,25	1	(1; 4)	
2º	DEX	4	1,75 ± 0,96	1,5	(1; 3)	0,205 ^{MW}
	GM	23	1,35 ± 0,83	1	(1; 4)	

MW: Significación según prueba U de Mann-Whitney

Los pacientes tratados con DEX-IT recibieron, en la primera serie de inyecciones, una media de 2,75 inyecciones, siendo 3 el número de inyecciones más frecuentemente recibido, y 5 el número máximo de inyecciones recibidas. Los pacientes que fueron tratados con GM recibieron, en la primera serie, como máximo 4 inyecciones, y el número de inyecciones más frecuentemente administrado fue de 1 inyección, hallando diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p=0,005$). En la segunda serie, los pacientes tratados con DEX-IT recibieron, como máximo, 3 inyecciones por serie y, de media, se administraron 1,75 inyecciones, siendo el número de inyecciones más frecuentemente administrado 1 y 2 inyecciones por igual. Los pacientes tratados con GM-IT recibieron, en la segunda serie, como máximo, 4 inyecciones, de media recibieron 1,35 inyecciones, y el número de inyecciones más frecuentemente administrado fue de 1 inyección. En las segundas series no hubo diferencias estadísticamente significativas entre DEX-IT y GM-IT ($p=0,205$).

En la Tabla 5.9 observamos, de manera desglosada el número de inyecciones aplicadas en función del tipo de tratamiento (GM-IT o DEX-IT) estratificada por orden de serie de inyecciones.

Tabla 5.9. Número de inyecciones administradas con GM-IT o DEX-IT en función de orden de serie

Nº serie	Trat.	n	Nº de inyecciones					p
			1	2	3	4	5	
1	DEX	24	12,5%	25,0%	50,0%	0,0%	12,5%	<0,001 ^{RV}
	GM	49	57,1%	14,3%	6,1%	22,4%	0,0%	
2	DEX	4	50,0%	25,0%	25,0%	0,0%		0,415 ^{RV}
	GM	23	82,6%	4,3%	8,7%	4,3%		
3	GM	3	100,0%					
4	GM	1	100,0%					
5	GM	1	100,0%					
Total	DEX	28	17,9%	25,0%	46,4%	0,0%	10,7%	<0,001 ^{RV}
	GM	77	67,5%	10,4%	6,5%	15,6%	0,0%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

En la primera serie, los pacientes que recibieron DEX-IT, recibieron un mayor número de inyecciones que los pacientes que recibieron GM-IT con diferencias significativas. En la segunda serie, aunque los pacientes que recibieron DEX-IT también recibieron un mayor número de inyecciones que los pacientes tratados con GM-IT, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sólo hubo 4 pacientes que recibieron más de 3 series de inyecciones, todos ellos tratados con GM-IT: de éstos, sólo un paciente recibió 5 series de inyecciones y, a partir de la tercera serie, sólo se aplicó una inyección por serie.

5.2.1.3. Duración de las series de inyecciones

Como hemos señalado anteriormente, el número de inyecciones administradas por cada serie fue variable. Calculamos la duración media (en días) de cada serie, para cada tipo de tratamiento comparado (GM-IT o DEX-IT), teniendo en cuenta, como fecha de inicio, la fecha en la que se aplicó la primera inyección de la primera serie y, como fecha final, aquella en la que se aplicó la última inyección de la última serie.

La primera serie de inyecciones administrada, ya fuera con GM-IT o con DEX-IT, tuvo una duración global de $29,0 \pm 37,3$ días. En el caso de la GM, la duración media de la primera serie fue de $30,4 \pm 42,7$ días, y en el caso de la DEX-IT, de $26,2 \pm 23,2$ días, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la duración de la primera serie de inyecciones entre los fármacos comparados ($p=0,195$).

Realizamos el análisis comparativo de la duración de las segundas series de inyecciones, obteniendo como tiempo global de duración $7,2 \pm 17,5$ días. Los pacientes tratados con GM-IT presentaron una duración media, en la segunda serie, de $6,6 \pm 18,3$ días, y los pacientes tratados con DEX-IT, de $11,0 \pm 12,5$, sin observarse tampoco en este caso, diferencias estadísticamente significativas entre los distintos fármacos comparados ($p=0,131$) (Tabla 5.10).

Tabla 5.10. Duración de tratamiento (días) en función de orden de serie de inyecciones

Orden de la serie	Trat.	n	Media \pm DS	Mediana	(min; max)	p
1º serie	DEX	24	$26,2 \pm 23,2$	19	(1; 85)	0,195 ^{MW}
	GM	49	$30,4 \pm 42,7$	1	(1; 160)	
2º serie	DEX	4	$11,0 \pm 12,5$	8	(1; 27)	0,131 ^{MW}
	GM	23	$6,6 \pm 18,3$	1	(1; 85)	

MW: Significación según prueba U de Mann-Whitney

5.3. Resultados del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT

5.3.1. Características descriptivas de la muestra en relación al síntoma acúfeno

Analizamos el grado de incapacidad pretratamiento, evaluado mediante la clasificación señalada en el apartado de Metodología, estratificando la muestra por sexo (Tabla 5.11): 2 mujeres (3,4%) presentaban un acúfeno de "categoría 1" (es muy intenso y me incapacita para desarrollar las actividades de mi vida diaria, tengo ansiedad y depresión a causa de ello), frente a 3 varones con acúfeno de "categoría 1" (6,4%), sin observarse diferencias estadísticamente significativas en el grado de incapacidad pretratamiento entre sexos ($p=0,608$).

Tabla 5.11. Grado de incapacidad del acúfeno pretratamiento evaluado por escala subjetiva en función del sexo

Sexo	n	Acúfeno subjetivo pretratamiento			
		1	2	3	4
Hombre	47	6,4%	40,4%	51,1%	2,1%
Mujer	58	3,4%	31,0%	62,1%	3,4%
Total	105	4,8%	35,2%	57,1%	2,9%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,608$

Evaluamos si existía asociación entre lateralidad del oído afectado y grado de severidad del acúfeno pretratamiento (Tabla 5.12). De las 105 series de inyecciones realizadas, 69 (65,7%) se realizaron en el OI, y 36 (34,2%) en el OD. Ninguna evaluación pretratamiento de OD presentaba la “categoría 1” en la escala subjetiva, frente a 5 evaluaciones de OI. El porcentaje de acúfeno severo pretratamiento, evaluado con la escala subjetiva, fue mayor en el caso de los OI (7,2%), frente al 0,0% de los OD, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,015$).

Tabla 5.12. Grado de incapacidad del acúfeno pretratamiento evaluado por escala subjetiva en función de lateralidad

Oído	n	Acúfeno subjetivo pretratamiento			
		1	2	3	4
Derecho	36	0,0%	22,2%	72,2%	5,6%
Izquierdo	69	7,2%	42,0%	49,3%	1,4%
Total	105	4,8%	35,2%	57,1%	2,9%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,015$

Se realizó un análisis de la asociación del grado de incapacidad del acúfeno pretratamiento según el orden de serie de inyecciones administrada: en la Tabla 5.13 podemos observar que no se halló relación entre la percepción de severidad del acúfeno y el orden de serie de inyecciones administrada ($p= 0,786$).

Tabla 5.13. Asociación entre orden de serie de inyecciones y severidad, evaluada con escala subjetiva

Nº serie	n	Acúfeno subjetivo pretratamiento			
		1	2	3	4
1	73	4,1%	31,5%	61,6%	2,7%
2	27	3,7%	40,7%	51,9%	3,7%
3	3	33,3%	33,3%	33,3%	,0%
4	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
5	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
Total	105	4,8%	35,2%	57,1%	2,9%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,786$

5.3.2. Evolución del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT

Analizamos la evolución del acúfeno con respecto al orden de serie de inyecciones administrado (Tabla 5.14). Tras la primera serie de inyecciones, un 26,5% de los casos percibieron mejoría, y un 4,6% de los casos empeoraron. Tras la segunda serie de inyecciones, hubo un 29,5% de los casos que mejoraron, y un 6,8% percibieron un empeoramiento del acúfeno. Tras la tercera serie de inyecciones, el 60,8% de las evaluaciones mejoraron, y no hubo ningún caso que percibiera empeoramiento.

El único caso que precisó una cuarta y una quinta serie de inyecciones no percibió cambios en la percepción del acúfeno tras la administración de la cuarta serie, pero percibió una discreta mejoría en la percepción del acúfeno tras la administración de la quinta serie; por tanto, observamos un mayor porcentaje de percepción de mejoría conforme se administraban las sucesivas series de inyecciones, aunque sin hallarse diferencias significativas en la percepción de mejoría del acúfeno según el orden de serie recibida ($p=0,085$).

Tabla 5.14. Evolución de la percepción del acúfeno, según escala subjetiva, en función de orden de serie de inyecciones administrada

Orden de serie de inyecciones	n	Variación acúfeno subjetivo				
		Mejor +2	Mejor+1	Igual	Peor -1	Peor -2
1ª	219	3,2%	23,3%	68,9%	4,1%	0,5%
2ª	88	1,1%	28,4%	63,6%	6,8%	0,0%
3ª	8	37,5%	12,5%	50,0%	0,0%	0,0%
4ª	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
5ª	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	319	3,4%	25,1%	66,5%	4,7%	0,3%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,085$

Para evaluar la influencia del factor tiempo en la percepción del síntoma acúfeno, analizamos la variación del acúfeno en función del momento de evaluación estudiado (Tabla 5.15), de acuerdo al cronograma detallado en el apartado de Metodología. Observamos que, en todos los momentos de evaluación, el mayor porcentaje de pacientes no sufrió variación, y los porcentajes de mejoría y de empeoramiento fueron similares en todos los momentos del estudio, sin hallar significación estadística ($p=0,843$), por ello, no encontramos asociación entre el tiempo de evolución y la percepción de mejoría o empeoramiento del acúfeno, evaluado por escala subjetiva.

Recogimos 13 evaluaciones precoces (siguientes 15 días tras el tratamiento), de las cuales el 84,6% no percibieron cambios en la percepción del acúfeno y 15,4% percibieron mejoría. De las 79 evaluaciones recogidas a corto plazo (entre los 15 días y 2 meses tras tratamiento), el 67,1% permanecieron sin cambios, el 27,8% mejoraron y el 5,1% empeoraron. Analizamos 88 evaluaciones a medio plazo (entre los 2 meses y 10 meses tras tratamiento), hallando que el 65,9% de casos que permanecieron igual, el 31,8% mejoraron y el 2,3% empeoraron. Y de las 78 evaluaciones a largo plazo (entre 10 meses y 2 años tras tratamiento), el 65,4% permanecieron sin cambios, 28,2% percibieron mejoría, y el 6,4% empeoraron. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el momento de evaluación y la evolución del síntoma acúfeno.

Tabla 5.15. Asociación entre momento de evaluación y variación de la percepción del acúfeno evaluado por escala subjetiva

Plazo de evaluación	n	Mejor +2	Mejor+1	Igual	Peor-1	Peor-2
Precoz	13	7,7%	7,7%	84,6%	0,0%	0,0%
Corto plazo	79	2,5%	25,3%	67,1%	3,8%	1,3%
Medio plazo	88	4,5%	27,3%	65,9%	2,3%	0,0%
Largo plazo	78	2,6%	25,6%	65,4%	6,4%	0,0%
Muy largo plazo	48	2,1%	25,0%	64,6%	8,3%	0,0%
Larguísimo plazo	8	0,0%	12,5%	87,5%	0,0%	0,0%
Total	314	3,2%	24,8%	67,2%	4,5%	0,3%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,843$

Analizamos la asociación existente entre el grado de severidad percibido por el síntoma acúfeno pretratamiento y la probabilidad de mejorar, evaluado con la escala subjetiva del acúfeno. Observamos, tanto en los casos tratados con DEX-IT, como en los casos tratados con GM-IT, que los pacientes con grado de incapacidad leve tienden a mantenerse igual o a empeorar, mientras que, a mayor grado de incapacidad pretratamiento, aumenta significativamente la probabilidad de mejorar evaluado por la escala subjetiva.

En la Tabla 5.16 se puede observar que los pacientes con un grado de incapacidad severo (grado 1 de escala subjetiva), alcanzan hasta un 63,7% de mejoría, frente al 8,3% de los que presentan un grado menos severo (grado 3 de la escala subjetiva), o el 0,0% de los que partían de un grado 4 pretratamiento, hallando diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Tabla 5.16. Evolución del acúfeno según grado de severidad pretratamiento, evaluado con escala subjetiva

Trat.	Acúfeno subjetivo pretratamiento	n	Variación acúfeno subjetivo					p
			Mejor +2	Mejor+1	Igual	Peor -1	Peor -2	
DEX	1	5	60,0%	0,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,001 ^{RV}
	2	36	8,3%	52,8%	33,3%	5,6%	0,0%	
	3	28	0,0%	14,3%	71,4%	10,7%	3,6%	
	4	2	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	Total	71	8,5%	32,4%	50,7%	7,0%	1,4%	
GM	1	6	0,0%	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	<0,001 ^{RV}
	2	70	7,1%	58,6%	32,9%	1,4%	0,0%	
	3	164	0,0%	7,3%	87,2%	5,5%	0,0%	
	4	8	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	Total	248	2,0%	23,0%	71,0%	4,0%	0,0%	
Todos	1	11	27,3%	36,4%	36,4%	0,0%	0,0%	<0,001 ^{RV}
	2	106	7,5%	56,6%	33,0%	2,8%	0,0%	
	3	192	0,0%	8,3%	84,9%	6,3%	0,5%	
	4	10	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	
	Total	319	3,4%	25,1%	66,5%	4,7%	0,6%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

5.3.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma acúfeno

Como ya se ha mencionado anteriormente, la elección del tratamiento IT fue aleatoria, pero, previamente a realizar el análisis comparativo de los fármacos estudiados en la eficacia del alivio del síntoma acúfeno, quisimos comprobar si existía asociación entre el grado de severidad del acúfeno pretratamiento y la elección del fármaco a utilizar.

El porcentaje de pacientes con evaluaciones pretratamiento con “categoría 1” (es muy intenso y me incapacita para desarrollar las actividades de mi vida diaria, tengo ansiedad y depresión a causa de ello), fue mayor en los tratamientos en los que se aplicó DEX-IT (7,1%), frente al 3,9% de los tratamientos con GM-IT, aunque sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,066$) (Tabla 5.17).

Tabla 5.17. Elección de tratamiento según grado de incapacidad pretratamiento de acúfeno evaluado por escala subjetiva

Tratamiento	n	Acúfeno subjetivo pretratamiento			
		1	2	3	4
DEX	28	7,1%	53,6%	35,7%	3,6%
GM	77	3,9%	28,6%	64,9%	2,6%
Total	105	4,8%	35,2%	57,1%	2,9%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,066$

5.3.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma acúfeno

Habiendo comprobado la aleatorización de la elección del tratamiento, comparamos los resultados obtenidos en términos de mejoría o empeoramiento, según la evolución de la escala subjetiva del acúfeno, entre los fármacos estudiados (GM-IT y DEX-IT), observando que, la mayoría de los casos (66,5%), ya sean tratados con DEX-IT o con GM-IT, permanecieron sin variación respecto a la percepción de su acúfeno. Sin embargo, es mayor el porcentaje de pacientes que permanecen sin cambios en la percepción de su acúfeno tras la administración de GM-IT (71%), que tras la administración de DEX-IT (50%) (Tabla 5.18). El porcentaje de mejoría en la percepción del acúfeno fue mayor en los casos tratados con DEX-IT (40,9%), que en los casos tratados con GM-IT (25%), hallando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$). Analizando los residuos corregidos, observamos que la mayor diferencia estadística en los resultados obtenidos, en cuanto al impacto del síntoma acúfeno, entre los tratamientos comparados, es debida fundamentalmente, al mayor porcentaje de no variabilidad encontrado en los pacientes tratados con GM-IT respecto a los tratados con DEX-IT, pero también al porcentaje más elevado de mejoría en los pacientes tratados con DEX-IT con respecto a los tratados con GM-IT.

Tabla 5.18. Comparación de GM-IT y DEX-IT en el impacto del acúfeno evaluado por escala subjetiva

Tratamiento	n	Evolución acúfeno escala subjetiva				
		Mejor +2	Mejor +1	Igual	Peor -1	Peor -2
DEX	71	8,5%	32,4%	50,7%	7,0%	1,4%
GM	248	2,0%	23,0%	71,0%	4,0%	0,0%
Total	319	3,4%	25,1%	66,5%	4,7%	0,3%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,005$

Realizamos el análisis comparativo del impacto de cada uno de los tratamientos en el acúfeno, estratificándolo por momentos de evaluación. En la Tabla 5.19 se representan los resultados obtenidos en la percepción de mejoría o empeoramiento, evaluado con la escala subjetiva del acúfeno, y estratificado por momentos de evaluación: en las evaluaciones precoces ningún caso de los tratados con DEX-IT obtuvo mejoría, todos permanecieron sin variación; y de los tratados con GM-IT, el 18,2% mejoraron, y el 81,8% permanecieron sin variación. En las evaluaciones a corto plazo, un mayor porcentaje de casos tratados con DEX-IT obtuvieron mejoría (37,5%), frente al 23,6% de los tratados con GM-IT, hallando diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p=0,031$). En las evaluaciones a medio plazo, también hubo un porcentaje ligeramente mayor de casos que obtuvieron mejoría con DEX-IT (37,5%), frente al 29,7% de casos que obtuvieron mejoría con GM-IT; pero en este caso sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,631$). Lo mismo ocurrió a largo plazo, en que el 42,8% de las evaluaciones tratadas con DEX-IT percibieron mejoría, frente al 25% de las evaluaciones tratadas con GM-IT, sin observarse diferencias significativas entre ambos tratamientos ($p=0,503$).

Tabla 5.19. Comparación de la eficacia entre DEX-IT y GM-IT en la percepción del acúfeno, evaluado por escala subjetiva, y estratificando por momentos de evaluación

Plazo de evaluación	Trat.	n	Variación acúfeno escala subjetiva					p
			Mejor+2	Mejor+1	Igual	Peor-1	Peor-2	
Precoz (< 15 días)	DEX	2	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,694 ^{RV}
	GM	11	9,1%	9,1%	81,8%			
	Total	13	7,7%	7,7%	84,6%			
Corto plazo (15 días - 2 meses)	DEX	24	8,3%	29,2%	50,0%	8,3%	4,2%	0,031 ^{RV}
	GM	55	0,0%	23,6%	74,5%	1,8%	0,0%	
	Total	79	2,5%	25,3%	67,1%	3,8%	1,3%	
Medio plazo (2 - 10 meses)	DEX	24	8,3%	29,2%	58,3%	4,2%		0,631 ^{RV}
	GM	64	3,1%	26,6%	68,8%	1,6%		
	Total	88	4,5%	27,3%	65,9%	2,3%		
Largo plazo (10 meses - 2 años)	DEX	14	7,1%	35,7%	50,0%	7,1%		0,503 ^{RV}
	GM	64	1,6%	23,4%	68,8%	6,3%		
	Total	78	2,6%	25,6%	65,4%	6,4%		
Muy largo plazo (2 - 5 años)	DEX	4	0,0%	50,0%	25,0%	25,0%		0,335 ^{RV}
	GM	44	2,3%	22,7%	68,2%	6,8%		
	Total	48	2,1%	25,0%	64,6%	8,3%		
Larguísimo plazo (>5 años)	GM	8		12,5%	87,5%			
	Total	8		12,5%	87,5%			
Total	DEX	68	7,4%	30,9%	52,9%	7,4%	1,5%	<0,015 ^{RV}
	GM	246	2,0%	23,2%	71,1%	3,7%	0,0%	
	Total	314	3,2%	24,8%	67,2%	4,5%	0,3%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

Globalmente, sin estratificar por momento de evaluación, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos comparados, hallando porcentajes de mejoría más altos con DEX-IT, que con GM-IT, en el impacto del síntoma acúfeno ($p=0,015$). Si analizamos los residuos corregidos, podemos afirmar que las diferencias estadísticas son debidas fundamentalmente a que la GM-IT no produce cambios en la percepción del acúfeno independientemente del momento de evaluación estudiado, y que la DEX-IT es significativamente más eficaz para el tratamiento del acúfeno a corto plazo (entre los 15 días y 2 meses tras la aplicación del tratamiento IT).

5.4. Resultados del síntoma vértigo tras la aplicación de tratamiento IT

5.4.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma vértigo

Analizamos si existían diferencias en los niveles de discapacidad funcional pretratamiento, entre hombres y mujeres, sin observarse diferencias entre ambos sexos (Tabla 5.20).

Tabla 5.20. Nivel de la escala funcional pretratamiento previo a tratamiento según sexo

Sexo	n	Escala funcional de vértigo				
		2	3	4	5	6
Hombre	47	2,1%	14,9%	23,4%	57,4%	2,1%
Mujer	58	1,7%	10,3%	32,8%	48,3%	6,9%
Total	105	1,9%	12,4%	28,6%	52,4%	4,8%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,553$

En la Tabla 5.21 analizamos si existían diferencias en los niveles de discapacidad, según la escala funcional de vértigo, en función de la lateralidad del oído afectado, sin encontrar tampoco diferencias significativas ($p=0,457$).

Tabla 5.21. Nivel de escala funcional pretratamiento según lateralidad

Oído tratado	n	Escala funcional de vértigo				
		2	3	4	5	6
Derecho	36	0,0%	8,3%	36,1%	50,0%	5,6%
Izquierdo	69	2,9%	14,5%	24,6%	53,6%	4,3%
Total	105	1,9%	12,4%	28,6%	52,4%	4,8%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,457$

5.4.2. Evolución del síntoma vértigo tras la aplicación del tratamiento IT

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la evolución del nivel de incapacidad, evaluado por escala funcional del vértigo, entre ambos sexos: aunque los porcentajes de mejoría fueron similares entre hombres y mujeres, al analizar los residuos corregidos, observamos que la diferencia estadística era debida a que los hombres mejoraron o permanecieron igual, en cuanto al nivel de la escala funcional del vértigo, y las mujeres no mejoraron significativamente ($p=0,014$) (Tabla 5.22).

Tabla 5.22. Evolución del nivel de la escala funcional del vértigo según sexo

Sexo	n	Evolución escala funcional vértigo							
		Mejor -5	Mejor -4	Mejor -3	Mejor -2	Mejor -1	Igual	Peor +1	Peor +2
Hombre	132	0,8%	9,8%	29,5%	21,2%	13,6%	19,7%	3,8%	1,5%
Mujer	187	0,0%	16,6%	16,6%	28,9%	20,3%	11,8%	4,8%	1,1%
Total	319	0,3%	13,8%	21,9%	25,7%	17,6%	15,0%	4,4%	1,3%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,014$

Analizamos la evolución del nivel de incapacidad, estratificando por sexo y por momento de evaluación, advirtiendo que las diferencias estadísticamente significativas se encontraban en la evaluación a medio plazo, donde los hombres alcanzaban un porcentaje de hasta tres niveles de mejoría de la escala funcional del vértigo, significativamente mayor (33,3%) que las mujeres (14,3%), y el porcentaje de no variabilidad, también era significativamente mayor en los hombres (23,1%) que en las mujeres (2%) ($p=0,004$).

También hallamos diferencias significativas en la evolución del vértigo y la lateralidad del oído afectado, observando que los oídos derechos tienen una probabilidad mayor de mejorar que los oídos izquierdos ($p=0,045$). Analizando los residuos corregidos, advertimos que la diferencia estadística se encuentra en el porcentaje significativamente mayor de oídos derechos que obtienen dos niveles de mejoría en la escala funcional del vértigo (33,6%), respecto a los oídos izquierdos (21,4%) (Tabla 5.23).

Tabla 5.23. Evolución de los niveles de la escala funcional según lateralidad

Oído afectado	n	Evolución escala funcional vértigo							
		Mejor-5	Mejor-4	Mejor -3	Mejor -2	Mejor -1	Igual	Peor +1	Peor +2
Derecho	113	0,0%	15,9%	15,9%	33,6%	13,3%	16,8%	4,4%	0,0%
Izquierdo	206	0,5%	12,6%	25,2%	21,4%	19,9%	14,1%	4,4%	1,9%
Total	319	0,3%	13,8%	21,9%	25,7%	17,6%	15,0%	4,4%	1,3%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,045$

Al estratificar estos resultados por momentos de evaluación, no observamos que hubiera diferencias significativas en la evolución del nivel de la escala funcional del vértigo, entre oído derecho y oído izquierdo, en algún momento concreto de la evaluación ($p=0,081$).

En la Tabla 5.24 analizamos la evolución del nivel de la escala funcional del vértigo, en función del orden de la serie de inyecciones que se administraba, encontrando que los mayores porcentajes de casos con un nivel severo en la escala funcional pretratamiento (niveles 5 y 6), fueron los registros previos a la administración de la primera serie de inyecciones. De las evaluaciones previas a la primera serie, más de la mitad (61,2%), referían un nivel 5 en la escala funcional, y todos los casos que presentaron un nivel 6 de la escala funcional previa al tratamiento (7,8%), fueron evaluaciones previas a la primera serie de inyecciones. Conforme se iban administrando las sucesivas series de inyecciones, los porcentajes de casos con niveles más severos de la escala funcional (nivel 5 y 6) fueron disminuyendo, hallando significación estadística ($p<0,001$). Observamos que el único caso que precisó 5 series de inyecciones no varió de nivel de la escala funcional de la cuarta a la quinta serie.

Tabla 5.24. Nivel de escala funcional de vértigo según orden de serie de inyecciones administrada

Orden de serie	n	Escala funcional de vértigo pretratamiento				
		2	3	4	5	6
1º	219	0,9%	7,8%	22,4%	61,2%	7,8%
2º	88	2,3%	13,6%	47,7%	36,4%	0,0%
3º	8	0,0%	37,5%	50,0%	12,5%	0,0%
4º	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5º	3	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	319	1,3%	11,3%	29,8%	52,4%	5,3%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p < 0,001$

Al analizar la probabilidad de mejorar en función del número de serie que se administraba, encontramos un mayor porcentaje de mejoría tras las primeras series que en las sucesivas, resultados que están en relación con los obtenidos en la Tabla 5.24, donde los mayores porcentajes pretratamiento de niveles más incapacitantes de la escala funcional (niveles 5 y 6), se encontraban previamente a recibir la primera serie de inyecciones. El porcentaje de evaluaciones que mejoraron de grado en la escala funcional de vértigo, tras la primera serie, fue del 80,5%; tras la segunda serie, fue el 79,6%; tras la tercera serie hubo un 75% de evaluaciones que mejoraron; y sólo hubo un paciente varón que precisó 5 series de inyecciones, (todas ellas con GM-IT). Por tanto, en la Tabla 5.25 podemos comprobar que la probabilidad de mejorar es mayor tras la primera serie de inyecciones administrada, y disminuye conforme se van administrando las sucesivas series de inyecciones, pero sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,148$).

Tabla 5.25. Evolución del vértigo, (evaluado por variación en los niveles de la escala funcional del vértigo), según orden de serie de inyecciones administrada

Orden de serie	n	Variación escala funcional de vértigo							
		Mejor-5	Mejor-4	Mejor-3	Mejor-2	Mejor-1	Igual	Peor+1	Peor+2
1º	219	0,5%	16,9%	24,7%	24,7%	13,7%	15,1%	3,7%	0,9%
2º	88	0,0%	8,0%	18,2%	30,7%	22,7%	12,5%	5,7%	2,3%
3º	8	0,0%	0,0%	0,0%	12,5%	62,5%	25,0%	0,0%	0,0%
4º	1	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
5º	3	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%
Total	319	0,3%	13,8%	21,9%	25,7%	17,6%	15,0%	4,4%	1,3%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,148$

5.4.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma vértigo

Analizamos la probabilidad de mejorar en función del grado de discapacidad pretratamiento, observando una asociación estadísticamente significativa entre un grado más severo de discapacidad pretratamiento y la probabilidad de mejorar, tanto en los casos tratados con DEX-IT ($p < 0,001$), como en los casos tratados con GM-IT ($p < 0,001$).

Por tanto, previamente a realizar el análisis comparativo entre los tratamientos estudiados, comprobamos si existía asociación entre el grado de incapacidad de la escala funcional

pretratamiento y la elección del tipo de tratamiento administrado: observamos que un mayor porcentaje de casos con nivel 5 de la escala funcional fueron tratados con GM-IT (57,1%), frente al 39,3% de los pacientes tratados con DEX-IT. Lo mismo ocurrió con los pacientes con un nivel 6 en la escala funcional pretratamiento. Todos los pacientes que presentaban nivel 6 pretratamiento (6,5%) fueron tratados con GM-IT, y ninguno de ellos con DEX-IT. Conforme disminuía el grado de incapacidad en la escala funcional aumentaba el porcentaje de casos tratados con DEX-IT, observando una asociación estadísticamente significativa ($p=0,016$); por lo cual, los casos con un grado de incapacidad más severo, en la escala funcional del vértigo, fueron tratados preferentemente con GM-IT.

Tabla 5.26. Elección de tipo de tratamiento (DEX-IT o GM-IT) según grado de discapacidad pretratamiento, evaluado por escala funcional de vértigo

Tratamiento	n	Escala funcional de vértigo				
		2	3	4	5	6
DEX	28	7,1%	21,4%	32,1%	39,3%	0,0%
GM	77	0,0%	9,1%	27,3%	57,1%	6,5%
Total	105	1,9%	12,4%	28,6%	52,4%	4,8%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,016$

5.4.4. Análisis comparativo de la eficacia de la GM-IT y DEX-IT en el síntoma vértigo

En la Tabla 5.27 observamos la evolución de los niveles de la escala funcional del vértigo, según el tratamiento administrado, y sin estratificar por niveles de incapacidad pretratamiento: los pacientes tratados con GM-IT obtuvieron algún grado de mejoría en el 84,2% de las evaluaciones, permanecieron igual en el 12,9% de las evaluaciones, y presentaron algún grado de empeoramiento en el 2,8% de los casos. De los pacientes que recibieron DEX-IT, se objetivó mejoría de algún nivel de la escala funcional en un 62% de las evaluaciones, un 22,5% permanecieron igual, y un 15,5% de las evaluaciones empeoraron algún grado de la escala funcional del vértigo. Es decir que observamos un mayor porcentaje de mejoría en la percepción de discapacidad, evaluada por la escala funcional de vértigo, en las evaluaciones recogidas tras tratamiento con GM-IT, que en las evaluaciones tras tratamiento con DEX-IT, hallando diferencias significativas ($p<0,004$).

Tabla 5.27. Evolución de niveles de la escala funcional del vértigo según tipo de tratamiento administrado

Tratamiento	n	Evolución escala funcional vértigo							
		Mejor-5	Mejor-4	Mejor -3	Mejor -2	Mejor -1	Igual	Peor +1	Peor +2
DEX	71	0,0%	8,5%	16,9%	21,1%	15,5%	22,5%	11,3%	4,2%
GM	248	0,4%	15,3%	23,4%	27,0%	18,1%	12,9%	2,4%	0,4%
Total	319	0,3%	13,8%	21,9%	25,7%	17,6%	15,0%	4,4%	1,3%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p<0,004$

Para poder comparar los resultados, en términos de eficacia, entre GM-IT y DEX-IT, fue necesario corregir el sesgo producido por la diferencia en el grado de severidad pretratamiento, evaluado por la escala funcional, entre los pacientes tratados con GM-IT, que presentaron un mayor grado de severidad pretratamiento, y los pacientes tratados con DEX-IT. Para ello,

agrupamos a los pacientes en intervalos de niveles de discapacidad, según la escala funcional pretratamiento (niveles 1-2, niveles 3-4 y niveles 5-6), y evaluamos la evolución del nivel de discapacidad por cada intervalo por separado, asegurándonos que los pacientes comparados partieran del mismo grado de incapacidad pretratamiento.

En la Tabla 5.28 se evaluó la eficacia de ambos tratamientos, mediante la valoración de la evolución de la escala funcional del vértigo, agrupando por niveles de discapacidad de la escala pretratamiento (“grado 1-2”, “grado 3-4” y “grado 5-6”). De esta manera, se evaluó el impacto de cada uno de los tratamientos comparados en pacientes que partían del mismo nivel de severidad. Ninguno de nuestros pacientes partía de un grado 1 de la escala funcional del vértigo, y los 4 pacientes que partían de un grado 2 de la escala funcional fueron tratados con DEX-IT, encontrando que todos ellos empeoraron algún nivel de la escala tras el tratamiento. Al no disponer de pacientes que fueran tratados con GM-IT que partieran de un grado 1-2 de la escala funcional, no se pudo comparar la eficacia entre tratamientos (GM-IT y DEX-IT), en pacientes con grado 1-2 pretratamiento.

En el análisis realizado en el grupo de pacientes que partían de un grado 3-4 de la escala funcional del vértigo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de los tratamientos comparados. Un mayor porcentaje de los pacientes tratados con GM-IT obtuvieron mejoría tras el tratamiento (70,7%), frente al 46,2% de los pacientes tratados con DEX-IT, hallando diferencias estadísticamente significativas ($p=0,027$). Sin embargo, no se obtuvieron diferencias significativas en los pacientes que partían de un grado 5-6 de la escala funcional. Los pacientes que partían de un grado 5-6 de la escala funcional pretratamiento obtuvieron altos porcentajes de mejoría, tanto tras la administración de GM-IT (92,3%), como con DEX-IT (92,9%).

Tabla 5.28. Evolución de la escala funcional del vértigo según tipo de tratamiento administrado estratificando por niveles de incapacidad pretratamiento

Grado de incapacidad pretratamiento	Trat.	n	Variación de la escala funcional del vértigo			p
			Mejora	Igual	Empeora	
1-2	DEX	4			100,0%	-
	Total	4			100,0%	
3-4	DEX	39	46,2%	35,9%	17,9%	0,027 ^{RV}
	GM	92	70,7%	21,7%	7,6%	
	Total	131	63,4%	26,0%	10,7%	
5-6	DEX	28	92,9%	7,1%		0,919 ^{RV}
	GM	156	92,3%	7,7%		
	Total	184	92,4%	7,6%		
Total	DEX	71	62,0%	22,5%	15,5%	<0,001 ^{RV}
	GM	248	84,3%	12,9%	2,8%	
	Total	319	79,3%	15,0%	5,6%	

RV: Significación según prueba razón de verosimilitudes

Con el objetivo de analizar la influencia del transcurso del tiempo en la evolución del síntoma vértigo en la EM, analizamos la probabilidad de mejorar o empeorar, valorada mediante la escala funcional de vértigo, según el momento de evaluación (Tabla 5.29).

La mayor parte de los pacientes (79,3%), mejoraron su puntuación en la escala funcional del vértigo: el 15,0% de los casos no sufrieron variación; y el 5,8% empeoraron, pero los porcentajes de mejoría o empeoramiento fueron similares en todos los momentos de evaluación, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas según el momento en el que se realizaba la evaluación ($p=0,233$).

Tabla 5.29. Variación de nivel en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación

Plazo de evaluación	n	Variación escala funcional vértigo							
		Mejor-5	Mejor-4	Mejor -3	Mejor -2	Mejor -1	Igual	Peor +1	Peor +2
Precoz	13		7,7%	30,8%	30,8%	23,1%	7,7%	0,0%	0,0%
Corto plazo	79		6,3%	15,2%	31,6%	16,5%	20,3%	8,9%	1,3%
Medio plazo	88		18,2%	22,7%	22,7%	15,9%	11,4%	6,8%	2,3%
Largo plazo	78		15,4%	25,6%	23,1%	16,7%	17,9%	1,3%	
Muy largo plazo	48	2,1%	20,8%	27,1%	20,8%	18,8%	8,3%		2,1%
Larguísimo plazo	8			12,5%	37,5%	25,0%	25,0%		
Total	314	0,3%	14,0%	22,3%	25,5%	17,2%	15,0%	4,5%	1,3%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,233$

Sin embargo, al analizar la variación de la escala funcional agrupando la evolución en “mejoría”, “no variación”, o “empeoramiento” (Tabla 5.30), sí encontramos diferencias significativas según el plazo de evaluación estudiado ($p=0,045$). Observamos que el mayor porcentaje de empeoramiento, evaluado por la escala funcional del vértigo, se observó en la evaluación a “corto” y “medio” plazo; asimismo, el menor porcentaje de mejoría también fue observado en la evaluación a “corto plazo”.

Tabla 5.30. Variación de nivel en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación, agrupando la variación de la escala funcional en tres categorías

Plazo de evaluación	n	Variación de la escala funcional agrupada		
		Mejora	Igual	Empeora
Precoz	13	92,3%	7,7%	0,0%
Corto	79	69,6%	20,3%	10,1%
Medio	88	79,5%	11,4%	9,1%
Largo	78	80,8%	17,9%	1,3%
Muy largo plazo	48	89,6%	8,3%	2,1%
Larguísimo plazo	8	75,0%	25,0%	0,0%
Total	314	79,3%	15,0%	5,7%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,045$.

En la Tabla 5.31 evaluamos si existían diferencias entre DEX-IT y GM-IT, según el momento de evaluación, en la evolución de la escala funcional del vértigo, y observamos diferencias significativas entre GM y DEX, debidas fundamentalmente a que, en todos los momentos de evaluación, excepto en la evaluación precoz (primeros quince días tras tratamiento), los porcentajes de no variabilidad fueron mayores en los pacientes que recibieron DEX, que en los pacientes que recibieron GM ($p=0,005$). Sin embargo, las diferencias no fueron significativas en ningún momento de evaluación por separado.

Tabla 5.31. Variación en la escala funcional del vértigo según momento de evaluación y tipo de tratamiento administrado

Plazo de evaluación	Trat.	n	Variación escala funcional de vértigo							p	
			Mejor -5	Mejor -4	Mejor -3	Mejor -2	Mejor -1	Igual	Peor +1		Peor +2
Precoz	DEX	2		0,0%	50,0%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,584 ^{RV}
	GM	11		9,1%	27,3%	36,4%	18,2%	9,1%	0,0%	0,0%	
	Total	13		7,7%	30,8%	30,8%	23,1%	7,7%	0,0%	0,0%	
Corto Plazo	DEX	24		0,0%	16,7%	25,0%	8,3%	29,2%	16,7%	4,2%	0,073 ^{RV}
	GM	55		9,1%	14,5%	34,5%	20,0%	16,4%	5,5%	0,0%	
	Total	79		6,3%	15,2%	31,6%	16,5%	20,3%	8,9%	1,3%	
Medio plazo	DEX	24		12,5%	16,7%	25,0%	8,3%	12,5%	16,7%	8,3%	0,064 ^{RV2}
	GM	64		20,3%	25,0%	21,9%	18,8%	10,9%	3,1%	0,0%	
	Total	88		18,2%	22,7%	22,7%	15,9%	11,4%	6,8%	2,3%	
Largo Plazo	DEX	14		14,3%	21,4%	14,3%	21,4%	28,6%	0,0%		0,800 ^{RV}
	GM	64		15,6%	26,6%	25,0%	15,6%	15,6%	1,6%		
	Total	78		15,4%	25,6%	23,1%	16,7%	17,9%	1,3%		
Muy largo plazo	DEX	4	0,0%	25,0%	0,0%	0,0%	50,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,321 ^{RV}
	GM	44	2,3%	20,5%	29,5%	22,7%	15,9%	6,8%		2,3%	
	Total	48	2,1%	20,8%	27,1%	20,8%	18,8%	8,3%		2,1%	
Larguísimo plazo	GM	8			12,5%	37,5%	25,0%	25,0%			
	Total	8			12,5%	37,5%	25,0%	25,0%			
Total	DEX	68	0,0%	8,8%	17,6%	20,6%	14,7%	22,1%	11,8%	4,4%	<0,005 ^{RV2}
	GM	246	0,4%	15,4%	23,6%	26,8%	17,9%	13,0%	2,4%	0,4%	
	Total	314	0,3%	14,0%	22,3%	25,5%	17,2%	15,0%	4,5%	1,3%	

RV: Significación según prueba razón de verosimilitudes

Sin embargo, al analizar la variación de la escala funcional, agrupando la variación en “mejoría”, “no variabilidad” o “empeoramiento”, sí encontramos diferencias significativas según el momento de evaluación entre GM-IT y DEX-IT ($p < 0,001$). En la Tabla 5.32 observamos como en la evaluación a corto plazo (entre los primeros 15 días y dos meses tras tratamiento), el porcentaje de mejoría fue significativamente mayor en los pacientes tratados con GM-IT, que en los pacientes tratados con DEX-IT; asimismo, el porcentaje de empeoramiento fue mayor en los casos tratados con DEX-IT, que en los tratados con GM-IT ($p = 0,033$). En la evaluación a medio plazo (entre 2 y 10 meses tras tratamiento), también fue mayor el porcentaje de mejoría en los casos tratados con GM-IT, y mayor el porcentaje de empeoramiento en los casos tratados con DEX-IT, hallando diferencias significativas ($p = 0,010$). En el resto de plazos de evaluación (largo plazo, muy largo plazo), seguimos observando mayores porcentajes de mejoría en los pacientes tratados con GM-IT, respecto a los pacientes tratados con DEX-IT, pero sin hallar diferencias significativas. Tan sólo en las evaluaciones precoces (primeros quince días tras tratamiento), observamos que el porcentaje de mejoría fue mayor en los casos tratados con DEX-IT, a expensas de un mayor porcentaje de no variabilidad en los tratados con GM-IT, pero sin hallarse diferencias significativas.

Tabla 5.32. Variación en la escala funcional según momento de evaluación y tipo de tratamiento administrado agrupando variación en tres niveles

Plazo de evaluación	Trat.	n	Variación de la escala funcional del vértigo			p
			Mejora	Igual	Empeora	
Plazo precoz	DEX	2	100,0%	0,0%		0,555 ^{RV}
	GM	11	90,9%	9,1%		
	Total	13	92,3%	7,7%		
Corto plazo	DEX	24	50,0%	29,2%	20,8%	0,033 ^{RV}
	GM	55	78,2%	16,4%	5,5%	
	Total	79	69,6%	20,3%	10,1%	
Medio plazo	DEX	24	62,5%	12,5%	25,0%	0,010 ^{RV}
	GM	64	85,9%	10,9%	3,1%	
	Total	88	79,5%	11,4%	9,1%	
Largo plazo	DEX	14	71,4%	28,6%	0,0%	0,465 ^{RV}
	GM	64	82,8%	15,6%	1,6%	
	Total	78	80,8%	17,9%	1,3%	
Muy largo plazo	DEX	4	75,0%	25,0%	0,0%	0,528 ^{RV}
	GM	44	90,9%	6,8%	2,3%	
	Total	48	89,6%	8,3%	2,1%	
Larguísimo plazo	GM	8	75,0%	25,0%		
	Total	8	75,0%	25,0%		
Total	DEX	68	61,8%	22,1%	16,2%	<0,001 ^{RV}
	GM	246	84,1%	13,0%	2,8%	
	Total	314	79,3%	15,0%	5,7%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

5.5. Resultados del síntoma hipoacusia tras la aplicación del tratamiento IT

5.5.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma hipoacusia

En la Tabla 5.33 evaluamos si existía asociación entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el sexo, observando que no existía asociación estadísticamente significativa ($p=0,078$).

Tabla 5.33. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y sexo

Sexo	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
Hombre	47	12,8%	36,2%	40,4%	8,5%	2,1%	0,0%	0,0%
Mujer	58	10,3%	24,1%	37,9%	6,9%	12,1%	6,9%	1,7%
Total	105	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	3,8%	1,0%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,078$

Calculamos la audición media pretratamiento mediante el promedio de los umbrales para tonos puros de las frecuencias 500, 1.000, 2.000 y 4.000 Hz de la audiometría tonal liminar, previa a recibir el tratamiento. Como se observa en la Tabla 5.34, los varones presentaban un promedio de audición de 53,34 dB, y las mujeres de 59,78 dB, sin hallarse diferencias significativas entre sexos ($p=0,058$) (Tabla 5.34).

Tabla 5.34. Audición media pretratamiento (dB) según sexo

Sexo	n	Audiometría pretratamiento (dB)		
		Media \pm DS	Mediana	(min; max)
Hombre	46	53,34 \pm 13,53	55,00	(28; 81)
Mujer	58	59,78 \pm 19,37	58,13	(21; 120)

Significación según prueba t de Student para muestras independientes, $p=0,058$

Se realizaron un mayor número de tratamientos en OI, que en OD: los OD partían de niveles de hipoacusia más severos que los OI, pero no observamos diferencias significativas entre OI y OD, y el grado de hipoacusia pretratamiento ($p=0,295$; Tabla 5.35).

Tabla 5.35. Asociación entre grado de hipoacusia y lateralidad de oído tratado

Oído	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
Derecho	36	8,3%	22,2%	38,9%	13,9%	11,1%	2,8%	2,8%
Izquierdo	69	13,0%	33,3%	39,1%	4,3%	5,8%	4,3%	0,0%
Total	105	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	3,8%	1,0%

Significación según prueba razón de verosimilitudes, $p=0,295$

En la Tabla 5.36 se refleja el promedio de audición pretratamiento de los OI (54,65 dB), y de los OD (61,25 dB), donde no hallamos diferencias significativas ($p=0,063$).

Tabla 5.36. Audición media pretratamiento (dB) según lateralidad de oído tratado

Oído tratado	n	Audiometría pretratamiento (dB)		
		Media \pm DS	Mediana	(min; max)
Derecho	36	61,25 \pm 18,13	59,38	(24;120)
Izquierdo	68	54,65 \pm 16,46	53,75	(21; 96)

Significación según prueba t de Student para muestras independientes, $p=0,063$

5.5.2. Evolución de la audición tras la aplicación del tratamiento IT

La evolución de la enfermedad, así como de la audición, en los pacientes afectados de EM, es fluctuante y, al igual que con los otros síntomas acompañantes de la EM, existen posibles factores modificadores de los resultados, tales como el grado de hipoacusia pretratamiento, o el transcurso del tiempo.

Analizamos si existía asociación entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el número de serie de inyecciones administrada. En la Tabla 5.37 podemos observar que, en las primeras series de inyecciones, el mayor porcentaje de pacientes partía de una hipoacusia “moderada 2” (39,7%); no obstante, es previamente a la administración de la primera serie de inyecciones

donde se observan los porcentajes más altos de hipoacusia “profunda” (4,1%) y “cofosis” (1,4%), aunque sin hallarse una asociación estadísticamente significativa entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el número de serie de inyecciones administrado ($p=0,773$) (Tabla 5.37).

Tabla 5.37 Asociación entre número de serie de inyecciones administrada y grado de hipoacusia pretratamiento

Nº de serie	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
1	73	15,1%	24,7%	39,7%	5,5%	9,6%	4,1%	1,4%
2	27	0,0%	37,0%	40,7%	14,8%	3,7%	3,7%	0,0%
3	3	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
4	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
5	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	105	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	3,8%	1,0%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,773$

En la Tabla 5.38 se refleja la audición media expresada en dB, según el número de serie de inyecciones recibida, observando un deterioro en la audición entre la primera serie y la segunda, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,343$). Se realizó también el análisis de los pacientes que recibieron una tercera serie: todos los pacientes que recibieron más de dos series fueron tratados con GM-IT, y observamos, en estos pacientes, que la media de audición era llamativamente mejor que la de aquellos que recibieron una o dos series de inyecciones ($42,50 \pm 25,28$ dB), aunque estos resultados no pudieron ser comparados estadísticamente con los anteriores, debido al reducido número de pacientes ($n=3$) que recibieron tres series de inyecciones.

Tabla 5.38. Audición media pretratamiento (dB) según el orden de serie de inyecciones recibida

Nº serie	n	Audiometría pretratamiento (dB)		
		Media \pm DS	Mediana	(min; max)
1	104	56,88 \pm 18,27	57,50	(21; 120)
2	31	59,86 \pm 12,97	58,75	(34; 88)

Significación según prueba ANOVA, $p=0,343$

Realizamos el análisis de la influencia del tiempo en la audición observando la evolución de la audiometría tonal liminar en los distintos momentos de evaluación.

En la Tabla 5.39 se observa la evolución de la audición, en términos de cambio de grado de estadio de hipoacusia, según la audiometría tonal liminar, realizada en cada momento de evaluación. En todos los momentos de evaluación, más de la mitad de los casos permanecían sin variación en su estadio auditivo, excepto las evaluaciones a muy largo plazo, donde el porcentaje de “mejoría” y “sin variación” se igualó, y en las evaluaciones a larguísimo plazo, donde el porcentaje más elevado fue de “empeoramiento”, aunque sin encontrarse diferencias significativas ($p=0,096$).

Tabla 5.39. Evolución de la audición, según variación de estadios de hipoacusia, estratificando por plazo de evaluación

Plazo de evaluación	n	Variación del estadio de audición		
		Mejoría	Sin variación	Empeoramiento
Precoz (<15 días)	13	23,1%	61,5%	15,4%
Corto (15 días -2 meses)	79	12,7%	63,3%	24,1%
Medio (2 -10 meses)	88	19,3%	61,4%	19,3%
Largo (10 meses - 2 años)	78	23,1%	52,6%	24,4%
Muy largo (2 -5 años)	48	37,5%	39,6%	22,9%
Larguísimo (> 5 años)	8	12,5%	37,5%	50,0%
Total	314	21,3%	55,7%	22,9%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,096$

5.5.3. Variables asociadas con la elección del tipo de tratamiento en el síntoma hipoacusia

Analizamos, en primer lugar, si existía asociación entre el tipo de tratamiento administrado y el grado de hipoacusia del que se partía previamente al administrar el tratamiento. Como hemos mencionado en el apartado Metodología, el tratamiento IT se administró de manera aleatoria, pero quisimos comprobar si existía una asociación entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el tipo de tratamiento IT administrado.

En la Tabla 5.40 podemos observar que un mayor porcentaje de casos con hipoacusia “leve”, en la audiometría tonal pretratamiento, fueron tratados con DEX-IT (17,9%), frente al 9,1% de los tratados con GM-IT; lo mismo ocurrió en los casos con hipoacusia “moderada 1”, donde un mayor porcentaje de casos fueron tratados con DEX-IT (32,1%), que con GM-IT (28,6%). Por otro lado, observamos que hubo un mayor porcentaje de pacientes con hipoacusia “profunda” tratados con DEX-IT (7,1%), que con GM-IT (2,6%), y todos los pacientes que partían de una sordera completa o “cofosis” fueron tratados con DEX-IT, sin observarse diferencias significativas entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el tipo de tratamiento administrado ($p=0,204$).

Tabla 5.40. Asociación entre tipo de tratamiento IT administrado y grado de hipoacusia pretratamiento

Tratamiento	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
DEX-IT	28	17,9%	32,1%	25,0%	3,6%	10,7%	7,1%	3,6%
GM-IT	77	9,1%	28,6%	44,2%	9,1%	6,5%	2,6%	0,0%
Total	105	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	3,8%	1,0%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,204$

Se realizaron un mayor número de series de inyecciones con GM-IT (76), que con DEX-IT (28). La media de audición de los oídos tratados con GM-IT fue de 57,09 dB, audición ligeramente más deteriorada que la de los oídos tratados con DEX-IT, que fue de 56,20 dB (Tabla 5.41), sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre la audición pretratamiento y el tipo de tratamiento administrado ($p=0,448$).

Tabla 5.41. Audición media pretratamiento expresada en dB según tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT)

Tratamiento	n	Audiometría pretratamiento (dB)		
		Media ± DS	Mediana	(min; max)
DEX	28	56,20 ± 20,68	55	(28; 120)
GM	76	57,09 ± 15,97	58,75	(21; 96)

Significación según prueba U de Mann-Whitney, $p=0,448$

En la Tabla 5.42 analizamos si existían diferencias significativas en la elección del tratamiento (DEX-IT o GM-IT), en función del grado de hipoacusia pretratamiento, y estratificándolo por orden de serie de inyecciones. En la primera serie de inyecciones observamos que, proporcionalmente, había un mayor porcentaje de casos que partían de hipoacusia “leve”, que fueron tratados con DEX-IT (20,8%), respecto a los tratados con GM-IT (9,1%), aunque por el contrario, también observamos que los casos que partían de una hipoacusia más deteriorada (hipoacusia “severa 2”, “profunda” o “cofosis”), habían sido tratados en un porcentaje proporcionalmente mayor con DEX-IT (25%), que con GM-IT (10,2%), sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,326$).

Tabla 5.42. Relación entre tipo de tratamiento y grado de hipoacusia pretratamiento estratificado por orden de series de inyecciones

Nº serie	Trat.	n	Audiometría pretratamiento							p
			Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis	
1	DEX	24	20,8%	25,0%	25,0%	4,2%	12,5%	8,3%	4,2%	0,326 ^{RV}
	GM	49	12,2%	24,5%	46,9%	6,1%	8,2%	2,0%	0,0%	
	Total	73	15,1%	24,7%	39,7%	5,5%	9,6%	4,1%	1,4%	
2	DEX	4		75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%		0,443 ^{RV}
	GM	23		30,4%	43,5%	17,4%	4,3%	4,3%		
	Total	27		37,0%	40,7%	14,8%	3,7%	3,7%		
3	GM	3	33,3%	33,3%	33,3%					
	Total	3	33,3%	33,3%	33,3%					
4	GM	1		100,0%						
	Total	1		100,0%						
5	GM	1		100,0%						
	Total	1		100,0%						
Total	DEX	28	17,9%	32,1%	25,0%	3,6%	10,7%	7,1%	3,6%	0,204 ^{RV}
	GM	77	9,1%	28,6%	44,2%	9,1%	6,5%	2,6%	0,0%	
	Total	105	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	3,8%	1,0%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

En la segunda serie de inyecciones hallamos un mayor porcentaje de casos con hipoacusia “moderada 1” tratados con DEX-IT (75%), que con GM-IT (30,4%). Sin embargo, ningún caso de hipoacusia más severa (hipoacusia “severa 2”, “profunda” o “cofosis”) fue tratado con DEX-IT, frente al 7,4% de los casos tratados con GM-IT, sin hallarse tampoco diferencias estadísticamente significativas, entre tratamientos, en esta segunda serie ($p=0,443$).

En la tercera, cuarta y quinta serie de inyecciones, todos los pacientes fueron tratados con GM-IT, por lo que no es posible compararlos con DEX-IT. Globalmente, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de hipoacusia pretratamiento entre tratamientos (GM-IT o DEX-IT), según el número de serie de inyecciones administrada ($p=0,204$).

En la Tabla 5.43 analizamos si existía asociación en la elección de administración de DEX-IT y el grado de hipoacusia pretratamiento según el orden de serie de inyecciones en el que nos encontrábamos. En el caso de DEX-IT se administraron 1 o 2 series. La mayor parte de los casos tratados con DEX-IT, sólo recibieron una serie de inyecciones (83,3%) y, de éstas primeras series de inyecciones, la mayoría partían de una hipoacusia “leve” (20,8%) o “moderada 1” (25%). Observamos que el único caso que partía de una hipoacusia total o “cofosis” fue tratado con DEX-IT en la primera serie de inyecciones. Sólo se realizaron 4 segundas series de inyecciones con DEX-IT. No hubo ningún caso que partiera de un grado de hipoacusia “leve”, y la mayoría partían de hipoacusia “moderada 1” (75%), sin hallarse una asociación significativa entre el grado de hipoacusia pretratamiento y la administración de DEX-IT, en función del orden de serie de inyecciones administrada ($p=0,450$).

Tabla 5.43. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y DEX-IT en función de orden de series de inyecciones

Nº serie DEX-IT	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
1	24	20,8%	25,0%	25,0%	4,2%	12,5%	8,3%	4,2%
2	4	0,0%	75,0%	25,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Total	28	17,9%	32,1%	25,0%	3,6%	10,7%	7,1%	3,6%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,450$

En el caso de la GM-IT se realizaron entre 1 y 5 series de inyecciones. En la Tabla 5.44 observamos que se administró GM-IT, como primera opción de tratamiento, en 49 pacientes. En estos pacientes, el mayor porcentaje de casos partía de una hipoacusia “moderada 2” (39,7%), un alto porcentaje de casos partía de una hipoacusia “moderada 1” (24,7%), y hasta un 15,1% partía de una hipoacusia “leve”.

Tabla 5.44. Asociación entre grado de hipoacusia pretratamiento y GM-IT en función de orden de series de inyecciones

Nº trat GM-IT	n	Audiometría pretratamiento						
		Leve	Moderada 1	Moderada 2	Severa 1	Severa 2	Profunda	Cofosis
1	49	15,1%	24,7%	39,7%	5,5%	9,6%	2,0%	
2	23	0,0%	37,0%	40,7%	14,8%	3,7%	4,3%	
3	3	33,3%	33,3%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	
4	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
5	1	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Total	77	11,4%	29,5%	39,0%	7,6%	7,6%	2,6%	

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,776$

En la segunda serie, el porcentaje de pacientes con hipoacusia “leve” fue menor que en la primera serie. Sin embargo, en la tercera, cuarta y quinta serie de inyecciones, los pacientes

tratados presentaron una audición poco deteriorada (hipoacusia “leve” o “moderada 1”), sin hallarse asociación significativa entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el número de serie de inyecciones que se administró, en los pacientes tratados con GM-IT ($p=0,776$).

5.5.4. Análisis comparativo del impacto producido por la GM-IT y la DEX-IT en la audición

Habiendo comprobado que no existe asociación estadísticamente significativa entre el tipo de tratamiento administrado y el grado de hipoacusia pretratamiento, así como tampoco entre el grado de hipoacusia y el momento de evaluación estudiado, analizamos el efecto de los dos tratamientos comparados (DEX-IT y GM-IT) sobre la audición, medido por cambios en el estadio de hipoacusia, y por periodos de evaluación (Tabla 5.45).

Tabla 5.45. Cambios en la audición según el tratamiento administrado (DEX-IT o GM-IT) estratificado por plazos de evaluación

Plazo de evaluación	Trat.	n	Variación del estadio de hipoacusia							p	
			Mejora +2	Mejora +1	Sin variación	Peor -1	Peor -2	Peor -3	Peor -4		Peor -5
Precoz	DEX	2	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%					0,539 ^{RV}
	GM	11	9,1%	18,2%	54,5%	18,2%					
	Total	13	5,6%	22,2%	55,6%	16,7%	0,0%				
Corto plazo	DEX	24	0,0%	12,5%	66,7%	16,7%	4,2%	0,0%	0,0%	0,890 ^{RV}	
	GM	55	1,8%	10,9%	61,8%	18,2%	3,6%	1,8%	1,8%		
	Total	79	1,3%	11,4%	63,3%	17,7%	3,8%	1,3%	1,3%		
Medio plazo	DEX	24	0,0%	4,2%	87,5%	8,3%	0,0%		0,0%	0,033 ^{RV}	
	GM	64	3,1%	21,9%	51,6%	18,8%	3,1%		1,6%		
	Total	88	2,3%	17,0%	61,4%	15,9%	2,3%		1,1%		
Largo plazo	DEX	14	0,0%	7,1%	85,7%	7,1%	0,0%		0,0%	0,180 ^{RV}	
	GM	64	3,1%	23,4%	45,3%	23,4%	1,6%		1,6%		
	Total	78	2,6%	20,5%	52,6%	20,5%	1,3%		1,3%		
Muy largo plazo	DEX	4	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%		0,0%	0,240 ^{RV}	
	GM	44	4,5%	36,4%	34,1%	18,2%	2,3%		2,3%		
	Total	48	4,2%	33,3%	39,6%	16,7%	2,1%		2,1%		
Larguísimo plazo	GM	8		12,5%	37,5%	25,0%	12,5%		12,5%		
	Total	8		12,5%	37,5%	25,0%	12,5%		12,5%		
Total	DEX	68	0,0%	7,4%	80,9%	10,3%	1,5%	0,0%	0,0%	<0,001 ^{RV}	
	GM	246	3,3%	22,0%	48,8%	19,9%	2,8%	0,8%	0,8%		
	Total	314	2,5%	18,8%	55,7%	17,8%	2,5%	0,6%	0,6%		1,3%

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

Encontramos diferencias significativas ($p=0,033$), en las evaluaciones a medio plazo en la variación del estadio de audición, observando un mayor porcentaje de empeoramiento (evolución a un estadio de mayor hipoacusia) en los casos tratados con GM-IT (21,9%), que en los casos tratados con DEX-IT (8,3%). Sin embargo, también observamos en las evaluaciones a medio plazo, un mayor porcentaje de mejoría de la audición en los casos tratados con GM-IT (25%), que con DEX-IT (4,2%). Analizando los residuos corregidos, observamos que la diferencia

estadística es debida al alto porcentaje de casos que no variaron de su estadio de hipoacusia tras el tratamiento con DEX-IT, en la evaluación a medio plazo.

Es destacable el alto porcentaje de “no variabilidad” de la audición, en todos los momentos de evaluación, en los pacientes tratados con DEX-IT. Por otro lado, los casos tratados con GM-IT tienden a mejorar la audición en las evaluaciones a más largo plazo, hallando los mayores porcentajes de mejoría de audición a muy largo plazo (40,9%). Globalmente, se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), en la repercusión sobre la audición entre ambos tratamientos, observando un mayor porcentaje de mejoría en la audición en los casos tratados con GM-IT (25,3%), que en los casos tratados con DEX-IT (7,4%), pero también, un mayor porcentaje de empeoramiento: el 25,9% los casos tratados con GM-IT empeoraron, frente al 11,8% de los tratados con DEX-IT. Sin embargo, la diferencia estadística se encuentra en el elevado porcentaje de pacientes que permanecieron sin cambios en la audición tras el tratamiento con DEX-IT (80,9%), significativamente mayor que los casos tratados con GM-IT (48,8%).

Se realizó el mismo análisis comparativo agrupando la variación de la audición en “empeoramiento”, “no variación” y “mejoría”. En la Tabla 5.46 observamos que hubo diferencias estadísticamente significativas en la evaluación a medio, largo y muy largo plazo ($p = 0,004$, $p = 0,016$ y $p = 0,019$ respectivamente), a expensas de los elevados porcentajes de “no variación” de los pacientes tratados con DEX-IT.

Tabla 5.46. Cambios en la audición según el tratamiento administrado (DEX-IT o GM-IT) estratificado por plazos de evaluación y agrupando variación de la audición en tres categorías

Plazo de evaluación	Trat.	n	Variación de la audición			p
			Mejora	Igual	Empeora	
Precoz	DEX	2	0,0%	100,0%	0,0%	0,339 ^{RV}
	GM	11	27,3%	54,5%	18,2%	
	Total	13	23,1%	61,5%	15,4%	
Corto	DEX	24	12,5%	66,7%	20,8%	0,898 ^{RV}
	GM	55	12,7%	61,8%	25,5%	
	Total	79	12,7%	63,3%	24,1%	
Medio	DEX	24	4,2%	87,5%	8,3%	0,004 ^{RV}
	GM	64	25,0%	51,6%	23,4%	
	Total	88	19,3%	61,4%	19,3%	
Largo	DEX	14	7,1%	85,7%	7,1%	0,016 ^{RV}
	GM	64	26,6%	45,3%	28,1%	
	Total	78	23,1%	52,6%	24,4%	
Muy largo plazo	DEX	4	0,0%	100,0%	0,0%	0,019 ^{RV}
	GM	44	40,9%	34,1%	25,0%	
	Total	48	37,5%	39,6%	22,9%	
Larguísimo plazo	GM	8	12,5%	37,5%	50,0%	
	Total	8	12,5%	37,5%	50,0%	
Total	DEX	68	7,4%	80,9%	11,8%	<0,001 ^{RV}
	GM	246	25,2%	48,8%	26,0%	
	Total	314	21,3%	55,7%	22,9%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

En relación a los resultados anteriores, donde observamos una gran variabilidad en la audición en los pacientes tratados con GM-IT, analizamos la asociación entre la evolución de la percepción de incapacidad, evaluada mediante la escala funcional de vértigo, y la variación de la audición, evaluado mediante la variación de los estadios de audición, según el tratamiento recibido (GM-IT o DEX-IT), y de manera global. Estratificando la asociación según el tipo de tratamiento administrado, observamos que, en los casos tratados con DEX-IT, no se halló asociación estadísticamente significativa ($p=0,309$), entre la evolución de la percepción de incapacidad, según la escala funcional del vértigo, y la variación en los estadios auditivos (Tabla 5.47), observando que los casos que mejoraban en la escala funcional del vértigo permanecían mayoritariamente sin variación del estadio de audición. Los mismos resultados obtuvimos con los casos que empeoraban en la escala funcional: mayoritariamente, no hubo variación en el estadio auditivo.

Tabla 5.47. Asociación entre evolución de audición y evolución de vértigo de los casos tratados con DEX-IT

Variación nivel escala funcional vértigo	n	Variación del estadio de audición		
		Mejoría	Sin variación	Empeoramiento
Mejor -4	6	0,0%	83,3%	16,7%
Mejor -3	12	16,7%	83,3%	0,0%
Mejor -2	15	6,7%	73,3%	20,0%
Mejor -1	11	9,1%	90,9%	0,0%
Igual	16	6,3%	68,8%	25,0%
Peor +1	8	0,0%	87,5%	12,5%
Peor +2	3	33,3%	66,7%	0,0%
Total	71	8,5%	78,9%	12,7%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,309$

En la Tabla 5.48 se refleja la asociación entre la evolución de la escala funcional del vértigo y la audición, en los casos tratados con GM-IT. Tampoco observamos, en estos pacientes, una asociación significativa entre la evolución del nivel de la escala funcional del vértigo y la variación de la audición ($p=0,339$). En estos casos hubo mayor variabilidad en la audición, y observamos que, ningún caso de los que empeoraron en la escala funcional del vértigo, mejoró de estadio auditivo.

Tabla 5.48. Asociación entre evolución de audición y evolución de vértigo de los casos tratados con GM-IT

Variación nivel escala funcional vértigo	n	Variación del estadio de audición		
		Mejoría	Sin variación	Empeoramiento
Mejor -5	1	100,0%	0,0%	0,0%
Mejor -4	38	34,2%	50,0%	15,8%
Mejor -3	58	27,6%	46,6%	25,9%
Mejor -2	67	23,9%	49,3%	26,9%
Mejor -1	45	22,2%	44,4%	33,3%
Igual	32	18,8%	59,4%	21,9%
Peor +1	6	0,0%	50,0%	50,0%
Peor +2	1	0,0%	0,0%	100,0%
Total	248	25,0%	48,8%	26,2%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,355$

5.6. Resultados sobre ototoxicidad tras la aplicación de tratamiento IT

Aunque carecemos de unos criterios uniformes de la definición de ototoxicidad, se considera que se ha producido este fenómeno cuando se observa una pérdida auditiva neurosensorial superior a 25 dB en las frecuencias comprendidas entre 250 y 8.000 Hz. El tiempo de inicio de los síntomas derivados de un fenómeno ototóxico es impredecible. Nosotros consideramos que se había producido un fenómeno de ototoxicidad cuando el paciente empeoraba al menos dos estadios de audición, de la clasificación descrita en la metodología, en las evaluaciones realizadas precozmente, a corto, medio o largo plazo. No consideramos que se hubiera producido un fenómeno de ototoxicidad en las pérdidas producidas más allá de los 2 años de seguimiento, por considerar el paso del tiempo, un posible factor modificador de los resultados.

En la Tabla 5.49 evaluamos el grado de variación de la audición tras administrar cada uno de los fármacos comparados sin estratificar por periodo de evaluación.

Tabla 5.49. Variación del estadio de la audición según tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT)

Trat.	Estadio audición pretrat.	n	Variación audición post tratamiento							p	
			Mejora -2	Mejora -1	Igual	Empeora +1	Empeora +2	Empeora +3	Empeora +4		Empeora +5
DEX-IT	Leve	16		0,0%	87,5%	12,5%	0,0%				0,051 ^{RV}
	Moderada 1	24		0,0%	83,3%	16,7%	0,0%				
	Moderada 2	16		37,5%	43,8%	12,5%	6,3%				
	Severa 1	2		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%				
	Severa 2	7		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%				
	Profunda	5		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%				
	Cofosis	1		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%				
Total	71		8,5%	78,9%	11,3%	1,4%					
GM-IT	Leve	22	0,0%	0,0%	59,1%	31,8%	9,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,002 ^{RV}
	Moderada 1	70	0,0%	21,4%	55,7%	12,9%	2,9%	0,0%	1,4%	5,7%	
	Moderada 2	107	7,5%	27,1%	38,3%	22,4%	1,9%	1,9%	,9%	0,0%	
	Severa 1	26	0,0%	11,5%	53,8%	30,8%	3,8%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Severa 2	17	0,0%	41,2%	47,1%	11,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Profunda	6	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Total	248		3,2%	21,8%	48,8%	20,2%	2,8%	0,8%	0,8%	1,6%	
Total	Leve	38	0,0%	0,0%	71,1%	23,7%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	<0,001 ^{RV}
	Moderada 1	94	0,0%	16,0%	62,8%	13,8%	2,1%	0,0%	1,1%	4,3%	
	Moderada 2	123	6,5%	28,5%	39,0%	21,1%	2,4%	1,6%	0,8%	0,0%	
	Severa 1	28	0,0%	10,7%	57,1%	28,6%	3,6%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Severa 2	24	0,0%	29,2%	62,5%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Profunda	11	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Cofosis	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
Total	319		2,5%	18,8%	55,5%	18,2%	2,5%	0,6%	0,6%	1,3%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

No observamos diferencias significativas en los cambios de audición tras el tratamiento con DEX-IT: la mayor parte de los casos tratados con DEX-IT, no percibieron cambios del estadio auditivo. Sin embargo, sí se observaron cambios significativos en la audición en los casos tratados con GM-IT, hallando una mejoría significativa de la audición, sobre todo en los casos que partían de una hipoacusia “moderada 2” y un empeoramiento de hasta 5 estadios auditivos en 4 evaluaciones que partían de una hipoacusia “moderada 1” ($p=0,002$).

Globalmente, observamos diferencias estadísticamente significativas entre DEX-IT y GM-IT, en la variación del estadio auditivo, hallando que los pacientes tratados con DEX-IT mantuvieron su estadio auditivo independientemente del grado de audición del que partieran; en este sentido, existió mayor variabilidad en los pacientes tratados con GM-IT, obteniendo una mejoría significativa, sobre todo en los casos que partían de una hipoacusia “moderada 2”. También advertimos 6 evaluaciones en las que se había producido un fenómeno de ototoxicidad: en 5 de ellas se partió de una hipoacusia “moderada 1” y se pasó a una pérdida total de la audición, y otro caso, partió de una hipoacusia “moderada 2” y pasó también a una “cofosis” ($p<0,001$).

Evaluamos los cambios en la audición en los distintos momentos de estudio, para analizar si había algún caso de ototoxicidad, y en qué plazo de evaluación se había producido. En la Tabla 5.50 analizamos los cambios producidos en la audición, estratificando por plazos de evaluación. En las evaluaciones precoces no observamos ningún caso de empeoramiento de más de un nivel de audición. Sin embargo, en las evaluaciones a corto plazo, hallamos un caso (4,2%) que pasó de una hipoacusia “moderada 1”, a una hipoacusia “profunda”; y otro caso (4,2%) que pasó de una hipoacusia “moderada 1” a una hipoacusia “severa 1”. En las evaluaciones a corto plazo observamos dos casos (6,5%), que pasaron de una hipoacusia “moderada 2” a una hipoacusia “severa 2”; y otro caso (3,2%), que pasó de una hipoacusia “moderada 2” a una hipoacusia “profunda”. En las evaluaciones a medio plazo, un caso (3,7%), pasó de una hipoacusia “moderada 1” a “cofosis”. A largo plazo, hallamos un caso que pasó de hipoacusia “moderada 1” a “cofosis” (4,5%); y otro caso (3,3%) que pasó de hipoacusia “moderada 2” a “cofosis”. Aunque no se halló significación estadística en ningún plazo de evaluación por separado, sí obtuvimos una significación estadística de manera global ($p<0,001$), y analizando los residuos corregidos, observamos que la significación estadística se debe a los elevados porcentajes de no variabilidad de estadio auditivo, independientemente del plazo de evaluación.

Tabla 5.50. Cambios en la audición según el plazo de evaluación

Plazo	Audiometría pretrat.	n	Audiometría post tratamiento							p	
			Mejora -2	Mejora -1	Igual	Empeora +1	Empeora +2	Empeora +3	Empeora +4		Empeora +5
Precoz	Leve	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%					0,702 ^{RV}
	Moderada 1	5	0,0%	20,0%	40,0%	40,0%					
	Moderada 2	4	25,0%	25,0%	50,0%	0,0%					
	Severa 2	2	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%					
	Cofosis	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%					
	Total	13	7,7%	15,4%	61,5%	15,4%					

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

Tabla 5.50 (cont.). Cambios en la audición según el plazo de evaluación

Plazo	Audiometría pretrat.	n	Audiometría post tratamiento							p	
			Mejora -2	Mejora -1	Igual	Empeora +1	Empeora +2	Empeora +3	Empeora +4		Empeora +5
Corto plazo	Leve	10	0,0%	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,906 ^{RV}	
	Moderada 1	24	0,0%	8,3%	62,5%	20,8%	4,2%	0,0%	4,2%		
	Moderada 2	31	3,2%	19,4%	48,4%	19,4%	6,5%	3,2%	0,0%		
	Severa 1	6	0,0%	0,0%	83,3%	16,7%	0,0%	0,0%	0,0%		
	Severa 2	5	0,0%	20,0%	80,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%		
	Profunda	3	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%		
	Total	79	1,3%	11,4%	63,3%	17,7%	3,8%	1,3%	1,3%		
Medio plazo	Leve	10	0,0%	0,0%	60,0%	40,0%	0,0%		0,0%	0,143 ^{RV}	
	Moderada 1	27	0,0%	11,1%	77,8%	7,4%	0,0%		3,7%		
	Moderada 2	34	5,9%	29,4%	47,1%	14,7%	2,9%		0,0%		
	Severa 1	7	0,0%	14,3%	28,6%	42,9%	14,3%		0,0%		
	Severa 2	7	0,0%	14,3%	85,7%	0,0%	0,0%		0,0%		
	Profunda	3	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%		0,0%		
	Total	88	2,3%	17,0%	61,4%	15,9%	2,3%		1,1%		
Largo plazo	Leve	10	0,0%	0,0%	90,0%	10,0%	0,0%		0,0%	0,303 ^{RV}	
	Moderada 1	22	0,0%	18,2%	63,6%	9,1%	4,5%		4,5%		
	Moderada 2	30	6,7%	26,7%	33,3%	30,0%	0,0%		3,3%		
	Severa 1	6	0,0%	16,7%	33,3%	50,0%	0,0%		0,0%		
	Severa 2	6	0,0%	50,0%	33,3%	16,7%	0,0%		0,0%		
	Profunda	4	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%		0,0%		
	Total	78	2,6%	20,5%	52,6%	20,5%	1,3%		1,3%	1,3%	
Muy largo plazo	Leve	5	0,0%	0,0%	60,0%	20,0%	20,0%	0,0%		0,0%	0,746 ^{RV}
	Moderada 1	14	0,0%	35,7%	42,9%	14,3%	0,0%	0,0%		7,1%	
	Moderada 2	19	10,5%	42,1%	26,3%	15,8%	0,0%	5,3%		0,0%	
	Severa 1	6	0,0%	16,7%	66,7%	16,7%	0,0%	0,0%		0,0%	
	Severa 2	3	0,0%	66,7%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%		0,0%	
	Profunda	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%		0,0%	
	Total	48	4,2%	33,3%	39,6%	16,7%	2,1%	2,1%		2,1%	
Larguísimo plazo	Leve	1		0,0%	0,0%	0,0%	100,0%			0,0%	0,138 ^{RV}
	Moderada 1	2		0,0%	50,0%	0,0%	0,0%			50,0%	
	Moderada 2	3		33,3%	0,0%	66,7%	0,0%			0,0%	
	Severa 1	2		0,0%	100,0%	0,0%	0,0%			0,0%	
	Total	8		12,5%	37,5%	25,0%	12,5%			12,5%	
Total	Leve	37	0,0%	0,0%	73,0%	21,6%	5,4%	0,0%	0,0%	0,0%	<0,001 ^{RV}
	Moderada 1	94	0,0%	16,0%	62,8%	13,8%	2,1%	0,0%	1,1%	4,3%	
	Moderada 2	121	6,6%	28,1%	39,7%	20,7%	2,5%	1,7%	,8%	0,0%	
	Severa 1	27	0,0%	11,1%	55,6%	29,6%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Severa 2	23	0,0%	30,4%	60,9%	8,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Profunda	11	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Cofosis	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	
	Total	314	2,5%	18,8%	55,7%	17,8%	2,5%	0,6%	0,6%	1,3%	

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

5.7. Análisis de la influencia de cada uno de los síntomas de la triada clásica de la EM (vértigo, acúfeno e hipoacusia) entre sí

5.7.1. Asociación entre vértigo y acúfeno

Analizamos la asociación entre la evolución del síntoma acúfeno y la evolución del síntoma vértigo, cuyos cambios fueron registrados por la escala funcional del vértigo, que evalúa el grado de incapacidad que ocasiona el vértigo en las actividades de la vida diaria de los pacientes. En la Tabla 5.51 se recoge la asociación de la evolución del acúfeno, según la escala subjetiva, y la evolución de la incapacidad provocada por el vértigo, evaluado por la escala funcional.

Tabla 5.51 Asociación entre evolución de incapacidad, según escala funcional de vértigo, y evolución de acúfeno, según escala subjetiva.

Trat.	Variación escala funcional vértigo	n	Variación acúfeno escala subjetiva					p
			Mejor +2	Mejor +1	Igual	Peor -1	Peor -2	
DEX	Mejor-4	6	16,7%	50,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,122 ^{RV}
	Mejor -3	12	8,3%	66,7%	25,0%	0,0%	0,0%	
	Mejor -2	15	6,7%	26,7%	66,7%	0,0%	0,0%	
	Mejor -1	11	9,1%	27,3%	54,5%	9,1%	0,0%	
	Igual	16	0,0%	25,0%	62,5%	6,3%	6,3%	
	Peor +1	8	12,5%	12,5%	62,5%	12,5%	0,0%	
	Peor +2	3	33,3%	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	
Total	71	8,5%	32,4%	50,7%	7,0%	1,4%		
GM	Mejor-5	1	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,183 ^{RV}	
	Mejor-4	38	2,6%	31,6%	63,2%	2,6%		
	Mejor -3	58	1,7%	29,3%	67,2%	1,7%		
	Mejor -2	67	0,0%	22,4%	73,1%	4,5%		
	Mejor -1	45	2,2%	17,8%	80,0%	0,0%		
	Igual	32	6,3%	12,5%	68,8%	12,5%		
	Peor +1	6	0,0%	16,7%	83,3%	0,0%		
Peor +2	1	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%			
Total	248	2,0%	23,0%	71,0%	4,0%			
Todos	Mejor-5	1	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	<0,070 ^{RV}	
	Mejor-4	44	4,5%	34,1%	59,1%	2,3%		0,0%
	Mejor-3	70	2,9%	35,7%	60,0%	1,4%		0,0%
	Mejor-2	82	1,2%	23,2%	72,0%	3,7%		0,0%
	Mejor-1	56	3,6%	19,6%	75,0%	1,8%		0,0%
	Igual	48	4,2%	16,7%	66,7%	10,4%		2,1%
	Peor+1	14	7,1%	14,3%	71,4%	7,1%		0,0%
Peor+2	4	25,0%	0,0%	25,0%	50,0%	0,0%		
Total	319	3,4%	25,1%	66,5%	4,7%	0,3%		

RV: Significación según prueba de razón de verosimilitudes

Observamos que, hay una tendencia de mejoría del acúfeno cuando el vértigo mejora, tanto en las evaluaciones que han recibido tratamiento con DEX-IT, como en las evaluaciones que recibieron GM-IT, pero sin hallarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,070$). Aunque

también encontramos algún caso, tanto en los tratados con DEX-IT, como en los tratados con GM-IT, en los que la relación era a la inversa: los casos que mejoraban del síntoma vértigo, empeoraban del síntoma acúfeno.

5.7.2. Asociación entre vértigo e hipoacusia

En la Tabla 5.52 analizamos si existe asociación entre la evolución del síntoma vértigo, evaluado por el nivel de incapacidad de la escala funcional, y la variación en la audición, sin diferenciar según el tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT), y encontramos una probabilidad mayor de encontrar mejoría en la audición en los casos que también mejoran en la escala funcional del vértigo, pero sin observarse asociación estadísticamente significativa según razón de verosimilitudes ($p=0,361$).

Tabla 5.52. Asociación entre variación en la escala funcional del vértigo y variación en la audición

Variación nivel escala funcional vértigo	n	Variación del estadio de audición		
		Mejoría	Sin variación	Empeoramiento
Mejor -5	1	100,0%	0,0%	0,0%
Mejor -4	44	29,5%	54,5%	15,9%
Mejor -3	70	25,7%	52,9%	21,4%
Mejor -2	82	20,7%	53,7%	25,6%
Mejor -1	56	19,6%	53,6%	26,8%
Igual	58	14,6%	62,5%	22,9%
Peor +1	14	0,0%	71,4%	28,6%
Peor +2	4	25,0%	50,0%	25,0%
Total	319	21,3%	55,5%	23,2%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,361$

5.7.3. Asociación entre acúfeno e hipoacusia

Observamos una asociación significativa entre la variación de discapacidad ocasionada por el síntoma acúfeno y la variación del estadio auditivo ($p=0,037$). Analizando los residuos corregidos, advertimos que los pacientes que mejoran o permanecen igual en cuanto a la percepción de su síntoma acúfeno, también mejoran de estadio auditivo (Tabla 5.53).

Tabla 5.53. Asociación entre variación del acúfeno y variación de la audición

Variación acúfeno	n	Variación del estadio de audición		
		Mejoría	Sin variación	Empeoramiento
Mejor +2	11	36,4%	54,5%	9,1%
Mejor +1	80	31,3%	53,8%	15,0%
Igual	212	16,0%	57,5%	26,4%
Peor -1	15	33,3%	33,3%	33,3%
Peor -2	1	0,0%	100,0%	0,0%
Total	319	21,3%	55,5%	23,2%

Significación según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,037$

6

Discusión

6.1. Descripción de la muestra

El tratamiento de la EM en la actualidad no es curativo, sino que tiene como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren la enfermedad. Para ello, el tratamiento va dirigido fundamentalmente a minimizar los síntomas vertiginosos, intentando que el paciente pueda desarrollar una vida próxima a la normalidad, preservando la audición residual. El tratamiento médico convencional (diuréticos, drogas vasoactivas, etc.) consigue estos objetivos en un gran porcentaje de pacientes (75-95%), pero existe un número variable de pacientes, en los que la enfermedad es refractaria al tratamiento médico convencional. A este grupo de pacientes se les ofrece otras posibilidades terapéuticas como es el tratamiento IT. Se estima que en torno a un 5-25% de pacientes con EM refractaria recibirán tratamiento IT (Sala, 2003; Nevoux y cols, 2018).

En nuestro estudio partimos de una muestra de 97 pacientes, de los cuales 8 padecían EM bilateral. Estos 8 pacientes fueron excluidos del estudio al considerar que la etiopatogenia de su EM bilateral pudiera ser de posible causa autoinmune, y por consiguiente, la respuesta al tratamiento pudiera estar condicionada por este motivo; además, el tratamiento IT no podría ser aleatorio en el segundo oído de estos 8 pacientes diagnosticados de EM bilateral.

Por otro lado, fueron también excluidos del estudio, 25 pacientes que recibieron tratamiento, tanto con DEX-IT, como con GM-IT a lo largo del periodo de seguimiento, por no poder realizar el análisis comparativo entre los dos fármacos administrados IT en los pacientes que habían recibidos ambos tratamientos. Por todo ello, finalmente, seleccionamos un total de 73 pacientes.

6.1.1. Características epidemiológicas de la muestra

6.1.1.1. Sexo

De los 73 pacientes estudiados, 32 eran varones y 41 mujeres. Aunque hubo un predominio ligeramente mayor de mujeres que de hombres no hubo diferencias estadísticamente significativas. En cualquier caso, la mayor parte de los estudios coinciden en el predominio del sexo femenino en los pacientes afectados de EM, con cifras que oscilan, desde un 53,2%, a un 80,0% (Celestino y Ralli, 1991; Shojaku y Watanabe, 1997). En España también se ha encontrado un predominio en mujeres, que se sitúa en torno a un 65,0% (Morales y cols, 2003).

Recientemente se ha observado una relación entre los niveles de estrógeno y la función auditiva y vestibular de mujeres postmenopáusicas afectadas de EM, concluyendo que los niveles bajos de estrógeno pueden estar involucrados en una alteración de la microcirculación del oído interno y, en consecuencia, con el desarrollo de la EM (Jian y cols, 2018).

6.1.1.2. Edad

Los pacientes con EM habitualmente comienzan con síntomas entre la tercera y la cuarta década de la vida, aunque pueden comenzar a cualquier edad. El diagnóstico definitivo se suele realizar entre los 40 y los 60 años, estando el pico de incidencia en torno a los 50 años (Van Esch y cols, 2016), siendo infrecuentes los diagnósticos por debajo de los 20 años y por encima de los 70 (Ballester y cols, 2002). En nuestro estudio, obtuvimos una edad media al diagnóstico de 54,4 años: los hombres de 54,3 años y las mujeres de 54,4 años (Tabla 5.1), sin encontrarse diferencias significativas entre ambos sexos ($p=0,965$). Tuvimos dos pacientes con una edad al diagnóstico fuera de lo habitual: la paciente más joven tenía 20 años y el paciente más mayor 79 años.

6.1.1.3. Lateralidad de la enfermedad

En la mayoría de los estudios publicados se observa una mayor afectación del OI que del OD en la EM (Green y cols, 1991; Lee y cols, 1995). Nosotros también obtuvimos un mayor porcentaje de afectación de OI ($n=46$) que de OD ($n=27$) y analizamos si existía asociación entre la lateralidad del oído afectado y el sexo, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ($p=0,683$).

6.1.2. Análisis de variables epidemiológicas de la muestra asociadas a la elección del tipo de tratamiento administrado

Disponemos de numerosas opciones terapéuticas para la EM, y existe una heterogeneidad considerable en los datos clínicos con respecto a los resultados del tratamiento con cada terapia, por lo que, a día de hoy, se carece de algoritmos de tratamientos universales y definitivos. Con la introducción de los corticosteroides IT para la EM, se ha producido un cambio reciente en el enfoque de la terapia IT: los corticosteroideos IT han ganado popularidad frente a la GM-IT, debido a su eficacia para controlar los síntomas vertiginosos, con un menor riesgo de pérdida auditiva. Sin embargo, se ha comprobado también, que los resultados auditivos no dependen tanto del fármaco administrado, como de la técnica y la dosis utilizada (Naples y cols, 2019). Lo que sí es común en toda la bibliografía revisada es que la elección del tratamiento se realiza en base a la audición útil del paciente y la severidad de los síntomas vertiginosos, sin encontrar relación con otras variables, tales como el sexo o la lateralidad del oído afectado.

En nuestro estudio la elección del tratamiento administrado fue aleatoria y no encontramos asociación estadística entre el sexo o la lateralidad del oído afectado y la elección del tipo de tratamiento IT (Tablas 5.2 y 5.3).

6.2. Descripción del tratamiento IT

Se han propuesto muchos tratamientos para intentar curar o paliar la EM y esto refleja el hecho de que aún no está disponible un tratamiento ideal. La GM administrada intratimpánicamente, fue introducida por Schmidt y Beck, ya en los años 80 (Schmidt y Beck, 1980), por lo que es un tratamiento más antiguo que la DEX-IT.

Ambos tratamientos, GM y corticoides IT, han demostrado ser efectivos para la EM refractaria, pero todavía no existen protocolos o guías clínicas universales que describan cuál es el fármaco

de elección, en cada paciente, y en cada momento de evolución de la enfermedad. Patel y colaboradores (2016) recomiendan basar la elección del tratamiento IT en el conocimiento de los síntomas clínicos y circunstancias de cada paciente, valorando de manera individualizada y consensuada por facultativo y paciente, qué tratamiento está más indicado en cada caso y momento evolutivo de la enfermedad.

En nuestro caso, dada la ausencia de un protocolo universal que especifique la pauta de administración del tratamiento IT y comoquiera que todavía en muchos Centros se carece de pautas de tratamiento definidas, la elección del fármaco a administrar fue aleatoria. En nuestro estudio, tratamos un mayor número de pacientes con GM-IT (49 pacientes), que con DEX-IT (24 pacientes), sin observarse diferencias estadísticamente significativas. El primer tratamiento con GM-IT se realizó en el año 1999, y el primer tratamiento con DEX-IT en el año 2011, por lo que, la diferencia en el número de pacientes tratados con cada fármaco es debida a la anterioridad del uso de la GM-IT como modalidad de tratamiento para los pacientes con EM refractaria.

6.2.1. Series de inyecciones

Debido a la naturaleza recurrente de la EM, es frecuente la necesidad de tratar a los pacientes repetidamente hasta conseguir un control satisfactorio de los síntomas vertiginosos.

El tipo de fármaco administrado IT (corticoides o GM-IT), puede condicionar el número de series de inyecciones requeridas para obtener cambios en la función vestibular. En el estudio realizado por Nguyen y colaboradores (2009), en el que administraron GM-IT a 78 pacientes observaron que más de la mitad de los casos (54,0%), respondieron al tratamiento con sólo una serie de inyecciones, y la probabilidad de tener que administrar nuevas series, aumentaba con cada serie adicional, realizando un número máximo de cuatro series de inyecciones. Otro estudio en el que se evaluaba el número de series de inyecciones administradas de DEX-IT en 51 pacientes, observaron que el vértigo desapareció, o fue controlado, en el 58,8% de los pacientes con una sola serie de inyecciones. La repetición de posteriores series de inyecciones con DEX-IT, consiguió un 15,7% adicional de tasa de control completo del vértigo, sin objetivarse cambios en la audición (Leng y cols, 2017). Patel y colaboradores (2017) publicaron un estudio de revisión acerca de la efectividad de los corticoides IT, administrados en pacientes con EM refractaria, en un periodo de seguimiento de 2 años. Después de una sola serie de inyecciones, los corticosteroides pueden proporcionar de manera segura, sin deterioro de la audición, un control completo del vértigo en aproximadamente el 50% de los casos, pero la efectividad de los corticosteroides IT es poco duradera, por lo que su uso, para los pacientes con EM refractaria e incapacitante, es sólo recomendada bajo un control estrecho para detectar la “no respuesta” o la “recidiva temprana”.

En nuestro estudio tratamos 73 pacientes: 24 pacientes se trataron con DEX-IT y 49 pacientes con GM-IT. Tal y como se ha descrito en el apartado de Metodología, consideramos una serie de inyecciones finalizada cuando el paciente percibía cambios significativos de mejoría, respecto a la frecuencia o intensidad de sus crisis vertiginosas o, cuando después de hasta 5 inyecciones como máximo, el paciente no había percibido mejoría significativa y continuaba con un estado insatisfactorio de control de su enfermedad. Se consideró una “repetición de una serie de inyecciones” cuando, tras al menos 4 meses desde la última inyección de la última

serie, el paciente presentó recidiva de las crisis vertiginosas y se le administró una nueva serie de inyecciones con la misma modalidad de tratamiento precedente.

Los pacientes de nuestra muestra recibieron entre una y cinco series de inyecciones como máximo, en el caso de la GM-IT, y entre una y dos series de inyecciones en el caso de la DEX-IT, por lo que, al final, analizamos el resultado de 105 series de inyecciones (Tabla 5.4). A diferencia de los resultados de los estudios anteriores, en nuestro estudio encontramos que los oídos tratados con GM-IT recibieron un mayor número de repeticiones de series, con respecto a los oídos tratados con DEX-IT (Tabla 5.5). Un 53,1% de pacientes tratados con GM-IT recibieron una sola serie de inyecciones, un 46,9% precisaron más de una serie de inyecciones, y un paciente precisó cinco series de inyecciones hasta conseguir un estado satisfactorio del control de sus síntomas. Los pacientes tratados con DEX-IT recibieron, en su mayoría (83,3%), una sola serie de inyecciones, y 16,7% de los pacientes recibieron dos series; ningún paciente tratado con DEX-IT recibió más de dos series de inyecciones. Sin embargo, tenemos que tener en cuenta, que la fecha de inicio de la primera serie en la que se administró GM-IT fue el 19/10/1999, y la fecha de inicio de la primera serie de inyecciones en la que se administró DEX-IT fue el 26/10/2011; por tanto, el mayor número de repeticiones de series encontrado en los pacientes tratados con GM-IT, puede explicarse por el uso más extendido de la administración de GM-IT en el pasado. Además, excluimos del estudio aquellos pacientes que recibieron tratamiento, tanto con GM-IT, como con DEX-IT, por lo que, aquellos pacientes en los que fracasó el tratamiento y cambiaron de modalidad de tratamiento, no han sido tenidos en cuenta en este análisis.

6.2.1.1. Tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones

Pocos estudios evalúan el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la aplicación del tratamiento IT. El curso natural de la enfermedad obstaculiza, a menudo, los estudios sobre la eficacia de los distintos tratamientos propuestos para la EM ya que, a lo largo del tiempo, los síntomas vertiginosos se vuelven menos severos y desaparecen después de 2-8 años en el 60,0 - 80,0% de los pacientes que sufren la enfermedad (Silverstein y cols, 1988). Por consiguiente, el tratamiento debe ser conservador en primer lugar, independientemente del nivel de audición, ya que, como se ha comentado anteriormente, tenemos que tener en cuenta el curso natural de la enfermedad y la probabilidad de desarrollar una enfermedad bilateral.

En nuestro estudio, el tiempo de demora entre el diagnóstico y la aplicación de la primera serie de inyecciones fue de $2,5 \pm 2,7$ años con GM, y $3,4 \pm 3,6$ años con DEX: ligeramente menor en el caso de la GM-IT con respecto a la DEX-IT, aunque sin observarse diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.6), a diferencia de lo que cabría esperar según el algoritmo terapéutico publicado en 2018, en el cual se recomienda administrar primero corticoides IT que GM-IT, al ser un tratamiento más conservador (Nevoux y cols, 2017). Una posible explicación al menor tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la EM y la aplicación de GM-IT en comparación con la DEX-IT, puede ser, el uso más extendido de la GM-IT en el pasado ya que, los corticoides IT, como terapia de la EM, son una modalidad de tratamiento más reciente.

La naturaleza crónica de la enfermedad y su recurrencia impredecible, hace necesario, en algunas ocasiones, la repetición del tratamiento. En consecuencia, es difícil seguir estrictamente las recomendaciones de la AAO-HNS para clasificar los resultados aplicados en la EM. El análisis de Kaplan-Meier es un método efectivo para abordar el problema de las repeticiones de

tratamientos cuando se evalúan pacientes durante un largo periodo de seguimiento, que, por otro lado, es un aspecto fundamental en pacientes con EM.

Quagliari y colaboradores (2013) utilizaron el método de Kaplan-Meier para evaluar el efecto de la GM-IT, administrada a dosis bajas y “a demanda”, en una gran muestra de pacientes y con un largo periodo de seguimiento. Observaron que la mayoría de los pacientes (87,4%), lograron un buen control del vértigo con una sola serie de inyecciones, pero un subgrupo de 22 pacientes (12,6%) informaron de una recurrencia tardía de los síntomas vertiginosos y, por ello, precisaron la administración de una segunda serie de inyecciones, tras estar libres de ataques vertiginosos en un intervalo de más de 2 años.

Manrique-Huarte y colaboradores (2011) analizaron una muestra de 74 pacientes con EM refractaria, que fueron tratados con GM-IT y evaluados durante un periodo de seguimiento de al menos 2 años. Realizaron el análisis mediante el método Kaplan-Meier por considerarlo un análisis de supervivencia muy adecuado para evaluar los resultados de los tratamientos a largo plazo, y obtuvieron que, hasta un 53% de los pacientes lograron el control del vértigo después de una sola serie de inyecciones con GM-IT; además, cada serie de inyecciones subsiguiente reducía el riesgo de nuevos ataques de vértigo en un 50%, y el tiempo libre de enfermedad entre la primera, segunda y tercera serie fue de 18, 20 y 21 meses respectivamente.

El estudio realizado por Viana y colaboradores (2014) evalúa el efecto de la GM-IT en un grupo de pacientes con EM seguidos durante al menos un año: obtuvieron el control de los síntomas vertiginosos en el 83,3% de los oídos con una sola serie de inyecciones, y el 16,7% de los oídos restantes tratados precisaron nuevas series de tratamiento y, de éstos, el 95,8% de los casos lograron finalmente el control de los ataques de vértigo. En este estudio, el tiempo libre de enfermedad o tiempo libre de ataques de vértigo varió de 12 a 120 meses (media: 43,5 meses).

En el estudio realizado por Nguyen y colaboradores (2009), en el cual trataron a 78 pacientes con GM-IT, se aplicaron entre una y cuatro series de inyecciones, y hallaron que la mediana entre la primera serie de inyecciones administrada y la siguiente fue de 148 días, 118 días entre la segunda y la tercera serie, y 124 días entre la tercera y la cuarta serie de tratamiento.

Nosotros obtuvimos periodos de tiempo más prolongados entre una serie de inyecciones y la siguiente, en el caso de los pacientes tratados con GM-IT en comparación a los pacientes tratados con DEX-IT, pero sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos comparados (Tabla 5.6). Los pacientes tratados con GM-IT obtuvieron una mediana de 20,4 meses, entre la primera y la segunda serie de inyecciones, y una mediana de 39,6 meses entre la segunda y la tercera serie de inyecciones. Los pacientes que fueron tratados con DEX-IT, obtuvieron una mediana de tiempo libre de enfermedad de 6 meses entre la primera y segunda serie: más corto que el intervalo obtenido en los pacientes tratados con GM-IT, pero sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos comparados ($p=0,116$). Al realizar el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier, utilizando la prueba de significación de Breslow, al acotar el periodo de seguimiento a 3 años en todos los pacientes, tampoco observamos diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad entre la primera y segunda serie de inyecciones, entre los fármacos comparados (GM-IT y DEX-IT) (Figura 5.1).

Realizamos el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier para analizar el tiempo libre de enfermedad, entre series de inyecciones, para cada fármaco por separado (GM-IT y

DEX-IT), y obtuvimos que, en los pacientes tratados con DEX-IT, no había diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad, tras la aplicación de la primera serie y la segunda; sin embargo, sí obtuvimos diferencias significativas en los pacientes tratados con GM-IT, en los cuales, el tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones, aumentaba conforme se administraban las posteriores series (Figuras 5.2 y 5.3); los mismos resultados obtuvimos con la prueba de significación de Breslow (Figuras 5.4 y 5.5). Estos resultados coinciden con los obtenidos por Manrique-Huarte y colaboradores (2011), pero difieren con los de Nguyen y colaboradores (2009).

6.2.1.2. Número de inyecciones por serie

Nos encontramos ante una falta de consenso sobre las dosis de GM-IT y de corticoides que deben usarse para obtener el mejor resultado equilibrado entre la reducción del vértigo y la preservación de la audición (Bremer y cols, 2014). Se ha comprobado que se puede utilizar un protocolo de dosis baja, administrando solo una o dos inyecciones de GM, con unos buenos resultados para el control del vértigo y bajo riesgo de efectos secundarios importantes (es decir, pérdida de la audición y un período prolongado de desequilibrio después del tratamiento), comparable al protocolo de dosis alta (mayor número de inyecciones) (Chia y cols, 2004).

En el metaanálisis realizado por Syed y colaboradores (2015), en el cual se realizó una revisión exhaustiva de la dosis y duración de los tratamientos con GM-IT, los autores recomendaron utilizar la GM-IT preferiblemente cuando la audición del oído a tratar está deteriorada y en pacientes con buena función vestibular contralateral, defendiendo un régimen de administración “a demanda” y repitiendo las inyecciones de GM-IT con una concentración de 40 mg/ml, hasta la desaparición o disminución de la intensidad de las crisis de vértigo. Se ha comprobado que esta pauta de administración “a demanda”, previene la pérdida de audición en mayor medida que los protocolos de administración sistemáticos semanales, con un buen control de los síntomas vertiginosos.

En el estudio de Quagliari y colaboradores (2013), un 40,2% de los pacientes consiguieron un buen control del vértigo con una sola inyección de GM-IT, y un 43,2% consiguieron controlar los síntomas vertiginosos con la repetición de un mayor número de inyecciones (entre 2 y 9).

En el caso de la DEX, la mayoría de los estudios coinciden en que la aplicación de una sola inyección o tratamiento de corticoide IT no consigue buenos resultados a largo plazo en el control del vértigo, con tasas de recurrencia a los 6 meses en más del 50,0% de los casos (Barrs, 2004; Boleas Aguirre y cols, 2008). El estudio de Beyea y colaboradores (2017) comparaba la administración de una sola inyección de DEX-IT con una pauta de cuatro inyecciones consecutivas, concluyendo que ambos regímenes son exitosos para el control del vértigo en la medida en que pudieron obviar la terapia ablativa en la mayoría de los pacientes con EM, pero observaron que el protocolo de series de inyecciones obtenía mejores resultados, en comparación con la inyección única, aunque la diferencia entre los dos protocolos no fue significativa.

Nosotros también aplicamos un protocolo de inyecciones “a demanda”, tanto con GM-IT como con DEX-IT, considerando finalizado el tratamiento cuando los pacientes referían mejoría de sus síntomas vertiginosos, o cuando tras la aplicación de 5 inyecciones como máximo, no se conseguía una mejoría subjetiva del control de los síntomas, y por tanto, se requería cambiar de

modalidad de tratamiento. Los resultados obtenidos a este respecto fueron: el número de inyecciones de GM-IT más frecuentemente administrado fue de 1 inyección, con una media de inyecciones de $1,70 \pm 1,13$, (Tabla 5.7), resultado similar al de la literatura (Manrique-Huarte y cols, 2011; Quagliari y cols, 2013; Liu y cols, 2015); y el número de inyecciones más frecuentemente administrado de DEX-IT fueron 3 inyecciones, con una media de $2,61 \pm 1,13$, siendo significativa la diferencia entre el número de inyecciones necesarias para conseguir control de los síntomas vertiginosos, entre GM-IT y DEX-IT, en la primera serie de tratamiento ($p < 0,001$) (Tablas 5.8 y 5.9).

6.2.1.3. Duración de las series de inyecciones

La duración del tratamiento IT en la EM también es muy variable, según el método de aplicación utilizado. De manera global se pueden distinguir cinco posibles regímenes de administración: inyecciones diarias múltiples, inyecciones semanales (generalmente durante 4 semanas), técnica de dosis baja (en el cual se administran una o dos inyecciones únicamente), administración continua por microcatéteres, y técnica “a demanda” (en la cual se administran inyecciones diarias o semanales, hasta el inicio de cambios en la función vestibular o signos de ototoxicidad coclear) (Pullens y van Benthem, 2011). El método de aplicación “a demanda” puede generar una sensación de cronicidad de la enfermedad y consecuentemente, una mayor durabilidad de tratamiento en los casos que precisan más de una inyección por serie de tratamiento. El método de aplicación utilizado, en la práctica diaria, en nuestro Centro, y el utilizado en el estudio, fue la administración “a demanda” hasta observar una mejoría subjetiva en la intensidad o frecuencia de las crisis o signos de ototoxicidad coclear.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la duración entre ambos tratamientos, ni en la primera serie de inyecciones, ni en la segunda serie. La duración media de la primera serie con GM-IT fue mayor que con DEX-IT. Sin embargo, fijándonos en las medianas, observamos que los pacientes tratados con GM-IT obtuvieron una mediana de 1 día de duración, y los pacientes tratados con DEX-IT obtuvieron una mediana de 19 días. Por tanto, la duración media de la primera serie de inyecciones, en los pacientes tratados con GM-IT, fue mayoritariamente menor que la duración del tratamiento de los pacientes tratados con DEX-IT (Tabla 5.8).

6.3. Resultados del síntoma acúfeno tras aplicación de tratamiento IT

6.3.1. Características descriptivas de la muestra en relación al síntoma acúfeno

El acúfeno es un síntoma constante en la EM al que se le otorga generalmente menos importancia, por lo que el manejo del mismo se convierte en un reto debido a la escasa información que se posee sobre su evolución. Generalmente cuando un paciente con EM mejora de sus cuadros vertiginosos, empeora de su acúfeno, al focalizar su atención en el mismo. En el estudio realizado por Seydel y colaboradores (2013), en el cual estudiaban las características demográficas del acúfeno y su relación con la edad y el sexo, observaron que las mujeres, independientemente de su edad y el tiempo de evolución que llevaran con el acúfeno, experimentaban una mayor ansiedad y discapacidad autopercibida que los hombres, hallando diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el estudio realizado por Hiller y Goebel (2006), observaron una mayor percepción de incapacidad secundaria a la sensación de

molestia, en los hombres que en las mujeres, que aumentaba con la edad y en los casos en los que el acúfeno se percibía de manera ininterrumpida. En nuestro estudio no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre sexos, en cuanto a la percepción de incapacidad ocasionada por acúfeno, previamente a recibir el tratamiento (Tabla 5.11).

Muchos estudios coinciden en el predominio de la afectación del OI en enfermedades del oído interno, como la EM, la sordera súbita, el acúfeno o la patología de la trompa de Eustaquio, relacionado con afectación cardiaca, pero sin haberse comprobado su asociación (Heermann, 1993). En un estudio en el que se evaluaron 136 pacientes con acúfeno crónico asociado a exposición a ruido ambiental, se observó un mayor número de OI afectados, y mayor intensidad del acúfeno en los OI que en los OD (Ralli y cols, 2017). En nuestro estudio también obtuvimos un mayor porcentaje de oídos izquierdos afectados; además se observó que los OI presentaban un mayor grado de severidad del acúfeno pretratamiento que los OD, encontrando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.12).

Analizamos la asociación entre el grado de severidad del acúfeno y el orden de serie de inyecciones administrada, con el objetivo de estudiar el grado de influencia que tiene la percepción de incapacidad ocasionada por el acúfeno con la decisión de aplicar una serie de inyecciones. No encontramos asociación significativa entre el grado de severidad del acúfeno y el número de serie que se administraba (Tabla 5.13), lo que indica que el acúfeno no fue el síntoma determinante en la decisión de tratar a los pacientes o de repetir nuevas series de inyecciones.

6.3.2. Evolución del síntoma acúfeno tras la aplicación del tratamiento IT

Los estudios sobre la evolución de la EM con muestras grandes de pacientes y larga evolución de la enfermedad concluyen que los pacientes no perciben el acúfeno como un problema importante que repercuta en su calidad de vida (Anderson y Harris, 2001; Cunha y cols, 2005). El empeoramiento en la calidad de vida se relaciona a corto plazo con la intensidad y frecuencia de las crisis vertiginosas, y a largo plazo, principalmente, con el deterioro de la audición, y no con el acúfeno, independientemente de la intensidad del mismo (Romero Sánchez y cols, 2010). En el estudio realizado por Yetiser y Kertmen (2002) observaron que el efecto de la GM-IT sobre el acúfeno en pacientes con EM presentaba una gran variabilidad y subjetividad interpersonal, no encontrando relación entre la cantidad de GM administrada, o el número de series de inyecciones, y la mejoría subjetiva del acufeno. Estos datos concuerdan con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde observamos que la percepción de discapacidad ocasionada por el acúfeno no sufría cambios significativos en relación al número de series de inyecciones que se administraban (Tabla 5.14).

No se conoce con exactitud los factores que pueden influenciar la severidad del acúfeno: los estudios que evalúan el comportamiento del acúfeno en pacientes con EM, coinciden en una tonalidad localizada en las frecuencias graves o medias, con un mayor nivel de incapacidad, evaluado con la escala THI, comparado con acúfenos asociados a otras patologías. Algunos autores han encontrado asociación entre la gravedad del acúfeno y la mayor duración de la enfermedad, o con la afectación bilateral y una mayor discapacidad auditiva (Herráiz y cols, 2006). Sin embargo, otros autores no encontraron relación entre los años de evolución de la EM y la incapacidad ocasionada por el acúfeno, registrada con escala THI (Romero Sánchez y cols, 2010). Nosotros encontramos que la mayor parte de los pacientes no percibían cambios en

la percepción de su acúfeno, independientemente del momento de evaluación en el que nos encontráramos. Además, los porcentajes de mejoría o empeoramiento en la severidad del acúfeno, eran similares en todos los momentos de evaluación, sin hallar asociación significativa entre la severidad del acúfeno y el plazo de evaluación estudiado (Tabla 5.15).

Los estudios que evalúan los factores que pueden influenciar los resultados de los tratamientos aplicados en la EM, coinciden en que el grado de severidad pretratamiento es clave en la interpretación de los resultados (Boleas-Aguirre y cols, 2007; Junety y cols, 2016). Nosotros obtuvimos una asociación estadística entre la probabilidad de mejorar en la discapacidad ocasionada por el acúfeno, y el grado de severidad pretratamiento, tanto en los casos tratados con GM-IT, como con DEX-IT (Tabla 5.16), tal y como sugieren los estudios anteriores; por ello, es necesario revisar con cuidado los resultados muy favorecedores de los tratamientos IT, en pacientes con síntomas percibidos como severos o incapacitantes.

6.3.3. Influencia de la severidad del síntoma acúfeno en la elección del tipo de tratamiento IT administrado

El tratamiento IT en la EM, va dirigido fundamentalmente a paliar los síntomas vertiginosos al considerarse el síntoma más incapacitante (Anderson y Harris, 2001), por lo que no existe un protocolo de actuación de terapia IT cuyo objetivo sea tratar específicamente el acúfeno. En nuestro estudio, a pesar de que la administración del tratamiento IT fue aleatoria, al analizar el tipo de tratamiento administrado (GM-IT o DEX-IT), estratificándolo por el grado de severidad pretratamiento del acúfeno, observamos que hubo un mayor porcentaje de pacientes tratados con DEX-IT que partían de un grado de incapacidad más severo del acúfeno, evaluado con la escala subjetiva, respecto a los pacientes tratados con GM-IT, que partían de un grado menos severo. No obstante, no hallamos diferencias significativas entre el grado de severidad del acúfeno pretratamiento, y el tipo de tratamiento administrado (Tabla 5.17).

6.3.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma acúfeno

Existen gran cantidad de estudios que demuestran la eficacia de la DEX-IT o la GM-IT en el alivio de los síntomas de la EM refractaria, y en los otros trastornos del oído interno (Eklund y cols, 1999; Ren y cols, 2015); sin embargo, existen pocos estudios que comparen la eficacia de la GM-IT, con la DEX-IT, en el tratamiento del síntoma acúfeno de pacientes afectados de EM. Un estudio reciente, realizado por Shamas (2017), incluía tres grupos de 20 participantes cada uno: al primer grupo se le administró GM-IT, al segundo grupo DEX-IT, y al tercer grupo una solución de suero fisiológico, obteniendo mejores resultados en la percepción del síntoma acúfeno en los pacientes tratados con GM-IT, que en los otros grupos de pacientes; además, no encontraron diferencias significativas en el control del acúfeno entre el grupo tratado con DEX-IT y el grupo placebo. En el trabajo de Riveros y colaboradores (2005) observaron una respuesta favorable a los corticoides IT en el síntoma acúfeno: hasta un 47,1% de los pacientes mejoraron en cuanto a la percepción del síntoma acúfeno, un 50% permanecieron igual, y solo un paciente (2,9%) empeoró. El estudio de Bottrill y colaboradores (2003) evaluaba el impacto de la GM-IT en el síntoma acúfeno y la sensación de plenitud ótica, y no observaron cambios significativos tras la administración de inyecciones de GM-IT a demanda, hallando hasta un 72% de pacientes que no encontraron cambios en la percepción de su acúfeno tras el tratamiento.

Nosotros encontramos diferencias estadísticamente significativas, entre la DEX-IT y la GM-IT, en la percepción del síntoma acúfeno, obteniendo mayores porcentajes de mejoría en los pacientes tratados con DEX-IT, y principalmente, un elevado porcentaje de no variabilidad en la incapacidad ocasionada por el acúfeno, en los pacientes tratados con GM-IT (Tabla 5.18), resultados coincidentes con los estudios de Riveros y colaboradores (2005) y Bottrill y colaboradores (2003). Aunque se ha comprobado un efecto favorable de la DEX-IT en pacientes con EM refractaria, se ha visto que el efecto producido por este fármaco es transitorio, obteniendo resultados satisfactorios al mes de la inyección, pero siendo más limitado su efecto en las evaluaciones a largo plazo (Martin-Sanz y cols, 2015). Es necesaria la repetición de varias series de tratamiento de corticosteroides IT para producir efecto a largo plazo, en la mayoría de los pacientes con EM refractaria (Barrs, 2004). Estos datos concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, donde realizamos el análisis comparativo entre los fármacos estratificándolos por momento de evaluación, y observamos que la diferencia a favor de la DEX-IT, en el control del síntoma acúfeno, era significativa sólo en la evaluación a corto plazo (entre los primeros 15 días y 2 meses tras tratamiento) (Tabla 5.19).

6.4. Resultados del síntoma vértigo tras la aplicación de tratamiento IT

6.4.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma vértigo

Está demostrada la mayor prevalencia de EM en mujeres que en hombres; sin embargo, no existe evidencia de que la enfermedad sea más severa en las mujeres que en los hombres. En el estudio realizado por Cruz-Zorrilla y colaboradores (2014), en el cual analizaron la relación entre factores objetivos de la enfermedad y la gravedad o incapacidad subjetiva derivada de los síntomas vertiginosos, no encontraron relación entre la incapacidad subjetiva y la edad o el sexo. En nuestro estudio, la prevalencia de la enfermedad también fue mayor en las mujeres que en los hombres, pero no encontramos diferencias significativas entre hombres y mujeres en relación a la percepción de gravedad de la enfermedad, evaluada con la escala funcional del vértigo (Tabla 5.20).

Muchos estudios hablan del predominio de la afectación del OI en los casos de EM unilateral (Heermann, 2014; Reiss y Reiss, 2014), pero ningún estudio ha demostrado un mayor grado de severidad en relación a la lateralidad del oído. En el estudio realizado por Seo y colaboradores (2016), se observó que el volumen medio del hipocampo izquierdo de los pacientes afectados de EM en los que los VEMP y las pruebas calóricas resultaban alterados, era significativamente menor que en los pacientes sin afectación de la enfermedad. También observaron que, aquellos con un volumen disminuido del hipocampo izquierdo, fueron más propensos a experimentar mayor estrés emocional. Estos resultados pueden ser un primer acercamiento a la causa de la mayor afectación del oído izquierdo en las enfermedades de oído interno. En nuestro estudio también contábamos con un mayor número de OI que de OD, pero no encontramos diferencias significativas en la gravedad de la EM según el oído afectado (Tabla 5.21).

6.4.2. Evolución del síntoma vértigo tras la aplicación del tratamiento IT

Evaluamos también, si existían diferencias en la evolución de la enfermedad, mediante la evolución en el estadio de la escala funcional del vértigo, según sexo, y según lateralidad. En el estudio de Celestino y colaboradores (2003) se estudió la relación de la peor evolución de la

enfermedad, con algunos factores sociodemográficos, encontrando una asociación en aquellos pacientes que tenían antecedentes de patologías psiquiátricas, sexo femenino, mediana edad, bajo nivel de educación, EM de larga duración, y estadios más severos de la enfermedad. No se estudió la relación entre el pronóstico de la enfermedad y la lateralidad de la misma.

Nosotros también encontramos relación entre el pronóstico de la enfermedad y el sexo, hallando que las mujeres tienen menos probabilidad de mejorar que los hombres, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.22). También hallamos relación entre el oído afectado y el pronóstico de la enfermedad, encontrando que los OD evolucionan más favorablemente que los OI, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.23); sin embargo, esta diferencia no se asocia a ningún momento de evaluación en concreto.

Es necesario tener en cuenta los posibles factores modificadores de los resultados de los tratamientos aplicados en pacientes con EM: el tiempo es uno de esos factores determinantes en la evolución de la EM que debemos tener en cuenta. Así pues, los síntomas se vuelven menos graves y desaparecen después de 2-8 años, entre el 60 y 80% de los que padecen EM. Los pacientes, a menudo, demuestran variabilidad en la severidad de sus síntomas y discordancia entre los parámetros de las pruebas calóricas, y la percepción de la discapacidad. En nuestro estudio obtuvimos una asociación estadísticamente significativa entre un mayor grado de severidad del vértigo pretratamiento, evaluado mediante la escala funcional del vértigo, y la probabilidad de mejorar, tanto con GM-IT ($p < 0,001$) como con DEX-IT ($p < 0,001$). Asimismo, observamos mejores resultados en el control de los síntomas vertiginosos tras la primera serie de inyecciones que con las sucesivas, aunque sin hallar diferencias significativas (Tabla 5.25).

Estos resultados son consecuencia de los obtenidos en la Tabla 5.24, donde observamos que el mayor porcentaje de pacientes con un grado de severo (grado 5 o 6), según la escala funcional del vértigo, son aquellos que todavía no han sido tratados; y conforme se iban administrando las sucesivas series de inyecciones, el grado de severidad de la escala funcional, iba disminuyendo. Por ello, los resultados significativos del mayor éxito al administrar la primera serie de inyecciones, pueden estar en relación al mayor grado de severidad en los pacientes que todavía no han sido tratados. Así pues, en todo ensayo clínico es necesario tener en cuenta el tiempo como factor modificador de los resultados y reconocer la tendencia de los pacientes con un mayor grado de severidad de los síntomas, a buscar terapias de forma urgente y asumir los riesgos de terapias consideradas menos conservadoras (Schoo y cols, 2017).

6.4.3. Influencia de la severidad del síntoma vértigo en la elección del tipo de tratamiento IT administrado

No existe un protocolo consensuado para el tratamiento de la EM refractaria a tratamiento médico convencional. Es reconocida la eficacia de la GM-IT para el control de los síntomas vertiginosos, reduciendo significativamente la frecuencia y la intensidad de los ataques de vértigo (Minor, 1999; Viana y cols, 2014). La DEX-IT se ha popularizado en los últimos años, como alternativa para el tratamiento de EM refractaria al tratamiento médico, en pacientes con buena función auditiva, o en casos bilaterales donde no se quiere asumir el riesgo de la ototoxicidad que puede producir la GM-IT. Existen pocos estudios que comparen ambos tratamientos administrados de forma aleatoria, por lo que no existen indicaciones asentadas

acerca de qué tratamiento elegir en cada caso. Se ha demostrado que los factores que más afectan a la calidad de vida y a la discapacidad de poder desarrollar las actividades de la vida diaria son los ataques de vértigo y la frecuencia con que se producen los mismos (Soto-Varela y cols, 2016), por lo que el objetivo principal de los tratamientos IT, se focaliza en controlar la frecuencia e intensidad de las crisis vertiginosas minimizando los efectos adversos de dicha terapia.

En el estudio llevado a cabo por Casani y colaboradores (2012), que comparaban la DEX-IT con la GM-IT a dosis bajas (número reducido de inyecciones), en un grupo de sesenta pacientes afectados de EM unilateral, obtuvieron un mejor control de los ataques de vértigo con una baja incidencia de deterioro de la audición, en los pacientes tratados con GM-IT a dosis bajas. En el estudio llevado a cabo por Patel y colaboradores (2016) obtuvieron altas tasas de control de las crisis vertiginosas, tanto con metilprednisolona IT, reduciéndose su recurrencia en un 90%, como con la GM-IT, reduciéndose la recurrencia a un 87%, y sin hallar efectos adversos significativos con ningún fármaco. Un estudio llevado a cabo en 70 pacientes con EM refractaria, en el que se comparaba la DEX-IT a concentraciones de 5 mg/ml, con GM-IT a concentraciones de 26,7 mg/ml, obtuvieron mejores resultados con GM-IT para el control del vértigo, con baja incidencia de deterioro auditivo, comparado con la DEX-IT (Wang y cols, 2017). También el estudio encabezado por Gabra y colaboradores (2013), obtuvo mejores resultados, en el control del vértigo, tras la aplicación de GM-IT, al compararla con metilprednisolona IT, sin deterioro auditivo significativo con ninguno de los fármacos administrados.

Muchos autores han publicado muy buenos resultados en el control de los ataques de vértigo y del acúfeno sin deterioro de la audición tras la aplicación de DEX-IT, aunque todos coinciden que son necesarias un mayor número de series de inyecciones para conseguir el efecto deseado (Garduño-Anaya y cols, 2005; Martín Sanz y cols, 2015; Leng y cols, 2017). Debido a que no hay un protocolo universal en cuanto al tratamiento IT en pacientes que padecen EM, la elección del tratamiento en nuestro Centro fue aleatoria, pero observamos que los pacientes que partían de un grado de incapacidad severo de la escala funcional del vértigo (grado 5 o 6), eran preferiblemente tratados con GM-IT, con diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.26).

6.4.4. Análisis comparativo de la eficacia entre GM-IT y DEX-IT en el síntoma vértigo

La evaluación de los resultados de cualquiera de las modalidades de tratamiento propuestas en la EM ofrece varias dificultades: la naturaleza fluctuante de la enfermedad, la alta tasa de remisión espontánea, la dificultad de grupos control a los que no se les haya realizado ninguna intervención terapéutica, y la falta de pruebas objetivas o instrumentales validadas para la evaluación de la respuesta al tratamiento (Pérez-Fernández y Martín-Sanz, 2016).

Asimismo, el grado de severidad o de incapacidad provocado por los síntomas vertiginosos, influye de manera notable en los resultados obtenidos tras la aplicación de un tratamiento en la EM. Boleas Aguirre y colaboradores (2007) evaluaron si la puntuación de la escala funcional del vértigo, antes de la aplicación del tratamiento, estaba asociada con la percepción de discapacidad posterior al tratamiento, hallando que el tratamiento obtuvo cambios significativos sólo en el grupo de pacientes que estaban entre los niveles 3 a 6 de la escala funcional del vértigo. El estudio llevado a cabo por Junet y colaboradores (2016) pone de manifiesto que se requiere de una desaferenciación vestibular profunda, previa a la

administración del tratamiento, para alcanzar una mejoría subjetiva en los cuestionarios sobre el impacto en la calidad de vida tras el tratamiento con GM-IT, en pacientes con EM discapacitante unilateral.

En nuestro estudio, para evitar el sesgo producido por la diferencia de estadio de gravedad pretratamiento, donde los pacientes con un grado mayor de severidad fueron tratados preferentemente con GM-IT, se dividió a los pacientes en tres grupos según sus respuestas pretratamiento de la escala funcional del vértigo: en el primer grupo se encontraban los pacientes con un grado 1-2 de la escala funcional; en el segundo grupo los pacientes con grado 3-4; y en el tercer grupo los pacientes con grado 5-6. Posteriormente, se analizó la evolución del grado de severidad, evaluado mediante la escala funcional del vértigo, para cada grupo por separado, asegurándonos que los pacientes comparados partían del mismo grado de incapacidad pretratamiento. Obtuvimos mejor control de los síntomas vertiginosos, evaluado por escala funcional del vértigo, con GM-IT que con DEX-IT (Tabla 5.27), tanto en el análisis en el cual se incluía a todos los pacientes, sin agrupar por grado de severidad pretratamiento, como en el análisis en el que se agrupaba por estadio de gravedad pretratamiento. En el análisis agrupado no pudimos comparar la eficacia de la GM-IT con la DEX-IT, en los pacientes que partían de un grado 1-2 pretratamiento, ya que todos los pacientes de este grupo (n=4), fueron tratados con DEX-IT. La mayoría de pacientes partían de un grado 3-4 de la escala funcional y, al comparar los resultados de ambos tratamientos, obtuvimos un mejor control con GM-IT, que con DEX-IT, con diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, el porcentaje de mejoría en el grupo de pacientes que partían de un grado 5-6 en la escala funcional, fue muy alto con ambos tratamientos, sin encontrar, en este caso, diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.28). Con respecto a estos resultados, distintos autores advierten la necesidad de revisar cuidadosamente el estadio de discapacidad pretratamiento de los pacientes en los que se evalúan resultados de tratamientos en la EM, ya que resultados muy favorecedores de los tratamientos en pacientes que parten de un grado alto de discapacidad pretratamiento, pueden estar sesgados por la ansiedad y la necesidad de tratarse con carácter de urgencia (Boleas-Aguirre y cols, 2007; Enrique-Gonzalez y cols, 2008; Pérez-Fernández y Martín-Sanz, 2016).

La EM se caracteriza por remisiones y exacerbaciones, lo que hace difícil obtener conclusiones con respecto a la eficacia de los tratamientos médicos y quirúrgicos. Ya en los años 80, se realizaron estudios sobre la evolución natural de la EM en los que se observó una estabilización de los episodios de vértigo después de los primeros 5 años, momento a partir del cual se detenía la pérdida de la función laberíntica (Friberg, 1984). En los pacientes con seguimiento de al menos 14 años, los episodios vertiginosos habían desaparecido por completo en el 50% de los pacientes, y disminuyeron en frecuencia e intensidad en el 28%; en estos porcentajes fueron también considerados los pacientes que requirieron cirugía por presentar un vértigo más incapacitante. Aún con estos datos, sorprendentemente, el 43% de los pacientes se sometieron a técnicas quirúrgicas más agresivas, en algún momento de la evolución de su enfermedad, para controlar el vértigo.

La audición también disminuye con el tiempo: el 60% de los pacientes describieron un empeoramiento de su audición a los 9 años de seguimiento, y al 69% a los 14 años (Green, 1991). Estos datos sugieren que la EM alcanza una meseta en la que la frecuencia de episodios vertiginosos disminuye, independientemente del tratamiento administrado, ya que la

similitud de los síntomas encontrados en todos los grupos de tratamientos, en los seguimientos a los 9 y 14 años, fue significativamente notable. Por ello, dado que el tiempo es un factor que modula la enfermedad, es de crucial importancia, en los estudios que evalúan resultados de tratamientos en EM, incluir un grupo control al cual no se le administra ningún tratamiento, para poder diferenciar el efecto de la terapia evaluada, del efecto placebo, aunque puede ser, aun así, insuficiente para diferenciar el efecto del tratamiento evaluado de la evolución natural y cíclica de la enfermedad (Pérez-Fernández y Martín-Sanz, 2016).

Nosotros evaluamos el efecto de los tratamientos administrados usando la escala funcional del vértigo, en distintos momentos del estudio, encontrando los porcentajes más altos de mejoría en las evaluaciones a muy largo plazo, aunque sin encontrar asociación estadística entre el momento de evaluación, y la probabilidad de mejora (Tabla 5.29). Sin embargo, cuando agrupamos la evolución de los estadios de discapacidad en “mejoría”, “no variación”, o “empeoramiento”, observamos una asociación significativa entre la probabilidad de mejorar, y el momento de evaluación estudiado, encontrando los mayores porcentajes de empeoramiento en las evaluaciones a corto plazo, y porcentajes progresivamente mayores de mejora, conforme aumentaba el plazo de evaluación (Tabla 5.30). Estos resultados coinciden con los estudios anteriores (Friberg, 1984; Green, 1991), y tienen que hacernos reflexionar en la necesidad de valorar con cautela los resultados de los tratamientos aplicados en la EM, ya que existen distintos factores, como es el tiempo de evolución de la enfermedad, que pueden modificar los resultados.

La eficacia de la GM administrada por vía IT es alta después del seguimiento a largo plazo, como lo demuestra la desaparición de los episodios de vértigo y la reducción de la discapacidad, el aumento de la percepción de la calidad de vida, y la reducción de la ansiedad relacionada con los síntomas vestibulares (Boleas Aguirre y cols, 2007; Wasson y cols, 2012). En el estudio de Casani y colaboradores (2014), compararon el resultado a largo plazo de dos regímenes de tratamiento: altas dosis de GM-IT (6 inyecciones de 2 ml de GM sulfato: dos inyecciones al día, repitiéndolas cada 3 días, de una concentración de 40 mg/ml, reduciendo pH con 1 ml de bicarbonato sódico, obteniendo una solución con un pH de 6,4 y una concentración de 27,6 mg/ml); y bajas dosis de GM-IT (1 única inyección de GM tamponada: 27,6 mg/ml). Ambos regímenes de tratamiento obtuvieron un alto control del vértigo a largo plazo, aunque la incidencia de pérdida auditiva e inestabilidad postratamiento fue más alta en el grupo tratado con altas dosis de GM-IT. El seguimiento a largo plazo mostró un control del vértigo con una sola serie de tratamiento en el 71,4% de los casos tratados con altas dosis de GM-IT, y en el 55,0% de los casos tratados con bajas dosis de GM-IT, pero tras la administración de series de tratamientos repetidas, obtuvieron una tasa de control del vértigo de 88,5% y 97,7% respectivamente. Por ello, concluyeron que la GM-IT a altas o bajas dosis, obtiene un buen control del vértigo a largo plazo, con una baja incidencia de efectos secundarios. En el estudio realizado por Atlas y Parnes (2003) se obtuvo el control completo del vértigo en el 81,0%, después de un seguimiento de 5 años de los pacientes con EM que fueron tratados con GM-IT.

En el caso de la DEX-IT los estudios revisados exponen que, aproximadamente la mitad de los pacientes (47,0%) con EM intratable, logran el control del vértigo con una o más series de inyecciones de corticosteroides. Se estudió el efecto de la DEX-IT en pacientes con hipoacusia neurosensorial de frecuencias graves y sin crisis vertiginosas, que no habían respondido al tratamiento médico inicial, obteniendo buenos resultados a corto plazo. Sin embargo,

observaron que, en el seguimiento a largo plazo de pacientes con EM definida, el tratamiento con DEX-IT no fue eficaz para controlar la recurrencia de las crisis vertiginosas y la progresión de la hipoacusia (Morita y cols, 2016). Resultados similares obtuvieron en el estudio de Martin-Sanz y colaboradores (2015), observando una reducción significativa del HE, valorado por EcoG, al primer mes tras el tratamiento con DEX-IT, pero la reducción del HE fue transitoria volviendo a sus características iniciales aproximadamente al año de recibir el tratamiento. Una única serie de inyecciones, por sí sola, consiguió el control a largo plazo del vértigo en solo un cuarto (24,0%) de los pacientes tratados, concluyendo que las inyecciones IT de corticosteroides no brindan un buen control del vértigo a largo plazo en pacientes con EM (Barrs, 2004).

Nosotros obtuvimos porcentajes más elevados de control del vértigo, en términos de mejoría en la escala funcional del vértigo, tras la administración de GM-IT, comparándolo con la administración de DEX-IT, en todos los momentos evaluados, excepto en la evaluación precoz (primeros 15 días tras tratamiento), donde observamos porcentajes más altos de mejoría tras la administración de DEX-IT. Hallamos diferencias estadísticamente significativas a favor de la GM-IT, en términos de mejoría en la escala funcional del vértigo, debido fundamentalmente a que en todos los momentos de evaluación, excepto en la evaluación precoz, los porcentajes de no variabilidad son mayores en los pacientes que han recibido DEX, que en los pacientes que recibieron GM, pero no hallamos significación estadística en ningún plazo de evaluación en concreto (Tabla 5.31). Sin embargo, al agrupar la evolución de los síntomas vertiginosos en “mejoría”, “no variación” o “empeoramiento”, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la evaluación a corto plazo y en la evaluación a medio plazo a favor de la GM-IT. En el resto de plazos, a excepción de la evaluación precoz, también fueron mayores los porcentajes de mejoría con la GM-IT, pero sin hallar diferencias significativas (Tabla 5.32), frente a lo que sugieren los artículos revisados, donde las mayores diferencias entre GM-IT y corticosteroides IT deberían encontrarse a largo plazo.

6.5. Resultados del síntoma hipoacusia tras la aplicación del tratamiento IT

6.5.1. Características descriptivas de la muestra respecto al síntoma hipoacusia

Existen pocos estudios que investiguen las diferencias en los niveles de audición entre sexos, lateralidad del oído afectado o número de series de inyecciones administradas, en pacientes afectados de EM. La incidencia de la EM en mujeres y hombres ha ido cambiando a lo largo del tiempo, coincidiendo, la mayoría de los estudios, en un predominio en el sexo femenino, pero sin observar diferencias significativas entre sexos (Clemmens y Ruckenstein, 2012; Bruderer y cols, 2017). Revisamos el estudio de Yazdani y colaboradores (2015), que analizaban la asociación entre el gen *RANTES-403* y su efecto favorecedor de padecer la EM en los portadores de dicho gen; estos autores observaron que ninguno de los pacientes varones con EM eran portadores de este gen; sin embargo, sí encontraron mujeres portadoras que desarrollaron EM, por lo que concluyeron que existía una asociación específica, en el sexo femenino, entre el gen *RANTES* y la probabilidad de padecer EM.

Es conocida también la preponderancia del OI en las patologías del oído interno como por ejemplo la EM, pero no se ha demostrado que el OI desarrolle los síntomas de manera más severa que el OD, en los pacientes que padecen EM. El estudio realizado por Reiss y Reiss (2014)

observaron asociación entre la sordera súbita, y la lateralidad del oído afectado, observando un predominio en OI sólo en las pacientes femeninas, sugiriendo la probabilidad de factores hormonales en la génesis de patología de oído interno. En nuestro estudio contábamos con un número mayor de mujeres, y de OI afectados por la EM unilateral. Observamos un mayor deterioro auditivo pretratamiento en las mujeres que en los hombres, pero sin observarse diferencias significativas entre sexos y el grado de audición pretratamiento (Tablas 5.33 y 5.34). Y, a diferencia de lo que sugieren los artículos anteriormente revisados, encontramos un mayor grado de deterioro auditivo en los OD que en los OI, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grado de audición pretratamiento, y la lateralidad de la enfermedad (Tablas 5.35 y 5.36).

6.5.2. Evolución de la audición tras la aplicación del tratamiento IT

La progresión de la pérdida auditiva en la EM es fluctuante, pero se ha visto que la audición tiende a estabilizarse en torno a 50-60 dB en las frecuencias medias, y es en los primeros 5-10 años de la enfermedad donde se produce la pérdida esencial de audición. A partir de ese momento, se detiene la pérdida funcional laberíntica (Huppert y cols, 2010). Se ha observado por muchos autores que, en los estadios iniciales de la EM, la pérdida auditiva afecta fundamentalmente a las bajas frecuencias y, con el paso del tiempo, las frecuencias más agudas se van afectando también (Goodman, 1965; Thomas y Harrison, 1971; Belinchon, 2011).

No existen factores predictivos de la evolución de la EM, pero se ha comprobado que una audición media más deteriorada en el momento del diagnóstico puede ser un factor de mal pronóstico. Sbeih y colaboradores (2018) observaron que la recuperación auditiva después de un ataque es casi idéntica, cada vez, cuando ocurre en el mismo oído, pero difiere entre ambos oídos y en cada paciente, observándose que un peor umbral de audición a 250 Hz y un promedio de tono puro más bajo en el momento del diagnóstico son factores de mal pronóstico en la evolución de la EM. Otros factores como la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia de migraña vestibular, la enfermedad bilateral, o la duración del seguimiento, no se asocian a un peor pronóstico en la evolución de la enfermedad, o a la respuesta al tratamiento.

En el estudio realizado por Horii y cols (2006) se trataron con GM-IT a un grupo de pacientes, dividiéndolos en dos grupos: el grupo I no precisó la repetición del tratamiento por un buen control del vértigo, y el grupo II precisó repetir el tratamiento al persistir síntomas invalidantes. Estos autores encontraron una mejoría en la audición en el grupo de pacientes que obtuvieron también mejoría de los síntomas vertiginosos y no precisaron series de inyecciones adicionales, por lo que atribuyeron la mejoría de la audición a un efecto asociado a un buen control del vértigo, en lugar de un efecto directo de GM en el oído interno. Estos resultados coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, donde observamos un deterioro del umbral medio de audición en los pacientes que precisaron una segunda serie de inyecciones, pasando de una audición media de $56,88 \pm 18,27$ dB, previamente a recibir la primera serie de inyecciones, a una audición media de $59,86 \pm 12,97$ dB, en los pacientes que recibieron una segunda serie (Tabla 5.38).

Se ha sugerido también, que la pérdida de audición en la EM podría ser dependiente de la edad, en lugar de ser una pérdida dependiente de la enfermedad. En los audiogramas en los que se realizó una corrección por la edad, se observó una curva audiométrica de pendiente ascendente (Belinchon y cols, 2010). Por otro lado, también se ha comprobado que los pacientes que

desarrollan EM bilateral comienzan a presentar síntomas de la enfermedad a una edad más temprana (Clemmens y Ruckenstein, 2012). Asimismo, se ha observado una asociación directa entre el grado de pérdida auditiva del primer oído afectado, y la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el otro oído, pero no está clara la asociación de un mayor grado de severidad en los pacientes que desarrollan EM bilateral (Takumida y cols, 2006). El estudio realizado por Albera y colaboradores (2015) trata de corregir el efecto de la edad en la audición de los pacientes afectados de EM, comparando el oído sano con el oído afectado del mismo paciente: los datos resultantes de su estudio muestran que la pérdida de audición en el oído afectado es mayor en sujetos con mayor duración de la enfermedad, atribuyendo a la mayor duración de la enfermedad, la causa del empeoramiento del umbral de audición en las frecuencias más bajas, mientras que la edad no parece influir en la pérdida de la audición. Estos resultados difieren con los de nuestro estudio, donde observamos que los pacientes con peor nivel de audición correspondían a los que iban a ser tratados por primera vez, aunque sin hallarse asociación significativa entre el grado de hipoacusia pretratamiento y el orden de serie de inyecciones que se aplicaba (Tabla 5.37).

Para evaluar el efecto del tiempo en los resultados del tratamiento IT de pacientes con EM es necesario revisar estudios con largos periodos de seguimiento. Se ha observado que la DEX-IT consigue mejoría en los resultados auditivos a corto plazo; sin embargo, es frecuente la recurrencia de las crisis vertiginosas y la progresión del deterioro de audición, después del tratamiento con DEX-IT, durante el seguimiento a largo plazo.

Morita y colaboradores (2016) observaron que las tasas de recuperación y los valores funcionales audiométricos, después de 1 mes, y después de 1 año, en el grupo de pacientes tratados con DEX-IT, fueron significativamente más altos que en el grupo tratado con diuréticos y en el grupo control (que no recibió ningún tratamiento); sin embargo, no observaron diferencias significativas en las tasas de recuperación o los valores funcionales audiométricos después de 5 años, entre los diferentes grupos. Respecto a los cambios en la audición tras la administración de GM-IT, se ha realizado una revisión de los estudios más relevantes, mostrando que, a veces, incluso hay una mejoría en la función auditiva (de 10, o incluso 15 dB, para frecuencias medias) después del tratamiento con GM-IT (Pivotti y Sala, 1991). Estos resultados sugieren que la GM-IT está indicada no sólo en el control de los síntomas vertiginosos, sino también en el intento de contener la pérdida de audición rápidamente progresiva y, a veces, incluso para mejorar la función auditiva, especialmente cuando se ha descartado una patogénesis autoinmune de la EM (Tomiya y cols, 1994).

Por otro lado, otros muchos estudios advierten del riesgo de la GM-IT en la audición de los pacientes con EM, independientemente del número de inyecciones administradas. Sam y colaboradores (2016) evaluaron el efecto de la GM-IT en la audición de los pacientes con EM unilateral, agrupando la pérdida auditiva en bajas y altas frecuencias: el número de episodios de vértigo por mes disminuyó, y los sujetos experimentaron una percepción de mejoría del acúfeno tras el tratamiento, pero durante el seguimiento hubo un aumento significativo de la pérdida de audición (13,3 dB) en el rango de frecuencia baja (250, 500, 1000 Hz), aunque no hubo un aumento significativo de la pérdida auditiva en el rango de frecuencias altas (2.000, 4.000 y 8.000 Hz).

Nosotros evaluamos la evolución de la audición con el paso del tiempo, analizando la variación del estadio auditivo según el plazo de evaluación, y observamos que la mayor parte de los pacientes permanecían sin cambios en su estadio auditivo independientemente del plazo de evaluación estudiado: los porcentajes más altos de mejoría en la audición correspondían, paradójicamente, a las evaluaciones a muy largo plazo, aunque también encontramos porcentajes más altos de empeoramiento auditivo en las evaluaciones a larguísimo plazo (más allá de los 5 años tras tratamiento) (Tabla 5.39).

6.5.3. Influencia del grado de hipoacusia pretratamiento en la elección del tipo de tratamiento IT administrado

No se ha establecido hasta el momento un tratamiento definitivo y efectivo basado en la evidencia para la EM. El objetivo principal del tratamiento en la EM, es reducir la frecuencia y la severidad de las crisis vertiginosas con el mínimo deterioro de la función auditiva. Está demostrada la eficacia de la GM-IT en el control de las crisis vertiginosas, pero debido a su potencial efecto vestibulotóxico se le asocia un riesgo variable, según la literatura revisada, de deterioro auditivo. Recientemente, en un intento de consensuar pautas respecto a la elección terapéutica en la EM, se elaboró un algoritmo terapéutico en el congreso IFOS de París de 2017, en el que se recomendó, como primera línea de tratamiento, cambios en los hábitos de vida y tratamiento farmacológico. Ante el fracaso de estas medidas, se recomendó como segunda línea de tratamiento, la administración de DEX-IT, dejando la GM-IT como tercera línea de tratamiento si el paciente presenta un deterioro auditivo; en el caso de que el paciente disfrute de una aceptable función auditiva se aconsejó la descompresión del saco endolinfático preferentemente a la GM-IT (Nevoux y cols, 2017).

En nuestro estudio la elección del tratamiento IT fue aleatoria, pero previamente a realizar el análisis de la repercusión de los tratamientos comparados en la audición comprobamos el nivel de audición pretratamiento con cada uno de los fármacos administrados: un mayor porcentaje de pacientes con hipoacusia “leve” o “moderada 1”, fueron tratados con DEX-IT, con respecto a los tratados con GM-IT, pero sin hallarse diferencias significativas (Tabla 5.40). La audición media en los pacientes tratados con GM-IT fue de 57,1 dB, ligeramente más deteriorada que la de los pacientes tratados con DEX-IT (56,2 dB), pero sin hallarse tampoco diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.41).

Al analizar el tipo de tratamiento administrado en aquellos pacientes que recibieron una segunda serie de inyecciones, observamos que un porcentaje ligeramente mayor de casos con estadios tempranos de hipoacusia fueron tratados con DEX-IT y, un mayor porcentaje de hipoacusias en estadios más severos fueron tratados con GM-IT, pero sin observarse tampoco diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5.42).

Evaluamos el grado de hipoacusia estratificándolo por tipo de tratamiento, en función del orden de serie que se aplicaba. No encontramos diferencias significativas con ninguno de los dos tratamientos comparados en relación con el número de serie que aplicábamos, por lo que confirmamos que la aplicación del tratamiento fue aleatoria y se aplicó DEX-IT o GM-IT, independientemente del grado de audición que presentaba el paciente, e independientemente de si fuera primera serie o repetición de la misma (Tablas 5.43 y 5.44).

6.5.4. Análisis comparativo del impacto producido por la GM-IT y la DEX-IT en la audición

Tanto los aminoglucósidos como los corticosteroides, administrados IT, pueden mejorar el control del vértigo; sin embargo, los aminoglucósidos IT pueden deteriorar la audición y provocar inestabilidad residual, efecto que es más improbable tras la administración de corticosteroides, pero posiblemente, éstos últimos no tengan la misma eficacia para controlar el vértigo (Schoo y cols, 2017). A pesar del aumento en el uso de corticosteroides IT para el control del vértigo en la EM, existe un debate sobre su efectividad, particularmente a largo plazo, en comparación con la gentamicina. Por ello, todavía a día de hoy, se plantean dudas acerca del fármaco a administrar, ante un paciente con EM refractaria que no responde al tratamiento médico convencional.

En los últimos años han cambiado los protocolos de tratamiento con GM-IT, que han variado con respecto al número de inyecciones administradas, y los intervalos de tiempo entre inyecciones. Se ha comprobado una mayor incidencia de pérdida auditiva directamente atribuible a los protocolos que utilizan un número de inyecciones fijas y frecuentes con altas concentraciones de GM-IT (Kaplan y cols, 2000). Por el contrario, se ha visto que los protocolos de dosis bajas de GM-IT (número reducido de inyecciones), aplicadas con un intervalo de separación de al menos una semana, tienen un efecto clínico positivo, sin afectar significativamente a la audición (Wang, 2016).

En el estudio de Wu y Minor (2003) observaron que la distribución de “mejoría”, “empeoramiento” o “no variación” de la audición a lo largo del tiempo, era similar tanto en el grupo de pacientes tratados con terapias médicas, como en el grupo de pacientes tratados con GM-IT, concluyendo que el riesgo de pérdida auditiva en los pacientes tratados con un número reducido de inyecciones de GM-IT, no es mayor que el de otros tratamientos.

La DEX-IT es otra opción de tratamiento en la EM. Thai-Van y colaboradores (2001) abogaron por la elección en primer lugar de los corticosteroides IT, fundamentalmente en las formas bilaterales de EM y, particularmente, si se sospecha etiología autoinmune, con el fin de preservar la función auditiva del paciente. Algunos autores observaron incluso que la aplicación combinada de dexametasona y ácido hialurónico administrados IT, en los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial súbita idiopática aislada de baja frecuencia, o pérdida auditiva neurosensorial secundaria a la EM, en los que habían fallado los tratamientos esteroideos y vasoactivos intravenosos, producía una mejoría auditiva (Selivanova y cols, 2005). Sin embargo, se ha comprobado que a diferencia de la GM-IT, que logra un control completo de los síntomas en la mayor parte de los casos con una sola serie de inyecciones, la DEX-IT puede requerir series repetidas en caso de recurrencia o agravación de los síntomas. En cuanto a la audición, se ha observado un deterioro progresivo en pacientes no controlados tras tratamiento con DEX-IT, pero sin asociarse una pérdida auditiva inmediata como consecuencia de la inyección (Weckel, 2018). El grupo de Patel y colaboradores (2016) realizaron un ensayo clínico a doble ciego comparando la eficacia de dos tipos de tratamiento IT: GM y metilprednisolona, en 60 pacientes con EM asignados al azar, concluyendo que la metilprednisolona IT es un tratamiento no ablativo y equiparable a la GM-IT, en términos de control del vértigo, sin probabilidad de deterioro de la audición; sin embargo, estos autores recomiendan que la elección del tratamiento entre GM-IT y corticosteroides IT, aplicado a pacientes con EM refractaria, debe estar basado en el conocimiento de los síntomas clínicos y circunstancias de cada paciente.

Conclusiones similares alcanzaron Schoo y colaboradores (2017): la GM-IT consigue mejores porcentajes de control del vértigo, pero existe un riesgo mayor de pérdida auditiva e inestabilidad residual, comparándola con los corticosteroides IT.

Nosotros realizamos un análisis comparativo entre GM-IT y DEX-IT, evaluando si existían diferencias en la evolución de la audición según el tratamiento administrado en alguno de los momentos evaluados. Encontramos diferencias significativas en las evaluaciones a medio plazo, observando un mayor porcentaje de empeoramiento (evolución a un estadio de mayor hipoacusia) en los casos tratados con GM-IT con respecto a los casos tratados con DEX-IT. Sin embargo, también observamos, en las evaluaciones a medio plazo, un mayor porcentaje de mejoría de la audición en los casos tratados con GM-IT, que con DEX-IT, y observamos que la diferencia estadística es debida al alto porcentaje de casos que no varían de su grado de hipoacusia tras el tratamiento con DEX-IT (Tabla 5.45). Se realizó el mismo análisis, pero agrupando la evolución de la audición en “mejoría”, “no variación” y “empeoramiento”, y en este caso encontramos diferencias significativas, tanto en la evaluación a medio plazo, como en la evaluación a largo y a muy largo plazo, encontrando altos porcentajes de “no variación” en la audición en los pacientes tratados con DEX-IT, y una mayor variabilidad en los pacientes tratados con GM-IT, que empeoraron de estadio auditivo en algunos casos, pero también mejoraron (Tabla 5.46).

Es interesante observar que los pacientes tratados con GM-IT obtienen puntuaciones más altas en las escalas que evalúan la calidad de vida a pesar del deterioro objetivo de la audición (Katzenell y cols, 2010). La evidente disminución de los síntomas vertiginosos tras el tratamiento con GM-IT, provoca una mejora sustancial en la calidad de vida. Smith y colaboradores (2006) observaron que el 96% de los pacientes que habían recibido GM-IT estarían dispuestos a recibir nuevamente el tratamiento con GM-IT, si fuera necesario, aun sabiendo que su función auditiva empeoraría. Quaranta y colaboradores (2001) realizaron un estudio de 2 años de seguimiento en el que comparaban dos grupos de pacientes con EM unilateral: un grupo recibió tratamiento con GM-IT, y el otro grupo rechazó cualquier modalidad de tratamiento quirúrgico; el 93% de los pacientes tratados con GM-IT conseguían un control completo o sustancial del vértigo a los dos años de seguimiento, frente al 47% de los pacientes que no recibieron tratamiento con GM-IT. Paradójicamente, el deterioro de la audición fue menor en el grupo tratado con GM-IT (7%), que en el grupo de pacientes a los que no se les aplicó ningún tratamiento quirúrgico (40%).

Nosotros observamos una mayor variabilidad en la audición en los pacientes tratados con GM-IT, con respecto a los pacientes tratados con DEX-IT, por lo que analizamos si existía asociación entre la variación en el estadio de la escala funcional, que evalúa el impacto en la calidad de vida de los pacientes con EM, y la variación de la audición estratificándolo por tipo de tratamiento. En los casos tratados con DEX-IT, no se halló asociación estadísticamente significativa entre la evolución de la percepción de incapacidad, según la escala funcional del vértigo, y la variación en los estadios auditivos (Tabla 5.47), observando que la audición permanecía mayoritariamente igual, tanto en los pacientes que mejoraban de estadio en la escala funcional del vértigo, como en los pacientes que empeoraban. Tampoco se halló asociación estadísticamente significativa entre los cambios producidos en la audición y el estadio de la escala funcional del vértigo, en los casos tratados con GM-IT (Tabla 5.48), aunque observamos que un mayor porcentaje de pacientes tratados con GM-IT presentaban mayores porcentajes de mejoría auditiva cuando el estadio de la escala funcional del vértigo también

mejoraba, comparándolos con los porcentajes de mejoría de los pacientes tratados con DEX-IT. De la misma manera sucedía con los porcentajes de empeoramiento, donde observamos que un mayor número de pacientes tratados con GM-IT, empeoraba de la audición cuando también empeoraba de estadio en la escala funcional del vértigo. Estos resultados coinciden con los de Quaranta y colaboradores (2001), que observaron una mejoría auditiva en los pacientes tratados con GM-IT, comparándolo con aquellos pacientes que no habían recibido ninguna intervención quirúrgica.

6.6. Discusión de nuestros resultados sobre ototoxicidad tras la aplicación del tratamiento IT

La ototoxicidad se refiere a la lesión del oído interno, específicamente a las estructuras y funciones cocleares y vestibulares, debida a la exposición a productos farmacéuticos, químicos, toxicidad metabólica secundaria a catabolitos patológicos, y/o radiación ionizante. Los compuestos ototóxicos también pueden lesionar las vías neurales auditivas y/o vestibulares del tronco cerebral y más allá, afectando a la corteza auditiva. Sin embargo, generalmente definimos la ototoxicidad como una afectación del oído interno periférico, que induce una disfunción auditiva (cocleotoxicidad) o déficits vestibulares (vestibulotoxicidad) (Steyger y cols, 2018). La incidencia de pérdida de audición tras un tratamiento ototóxico oscila entre 2 y 25%. Este amplio rango puede ser debido, en parte, a la ausencia de una exploración auditiva sistematizada, y/o la ausencia de unos criterios uniformes para definir la ototoxicidad. Es difícil establecer si la ototoxicidad es permanente o transitoria, debido a que a los pacientes tratados con los distintos fármacos que pueden producir ototoxicidad no se les ha realizado un seguimiento a largo plazo en la mayoría de los casos.

La ototoxicidad se puede subdividir según distintos puntos de vista. Según la función comprometida se divide en: toxicidad coclear o auditiva y toxicidad vestibular. En el caso de la toxicidad coclear, se han descrito dos estadios: estadio inicial, en el que el daño se limita a las frecuencias agudas (4.000 a 8.000 Hz), siendo los cambios tóxicos generalmente reversibles en esta fase, y estadio avanzado, en el que todas las frecuencias están afectadas, y siendo los cambios irreversibles. Si el oído interno se expone a un fármaco ototóxico de forma continua, se afectan las células ciliares internas del ápex coclear y se afectan entonces las frecuencias más graves y la audición conversacional. En esta fase el déficit suele ser permanente o solo parcialmente reversible.

Existen abundantes fármacos que pueden provocar ototoxicidad, pero quizás los antibióticos aminoglucósidos, dado que se usan como profilaxis o como tratamiento en muchas infecciones bacterianas, han sido los más ampliamente estudiados. La GM es un antibiótico de la familia de los aminoglucósidos que lesiona el oído interno y el órgano del equilibrio cuando se aplica IT y de forma sistémica, pero debido a su efecto ototóxico y más selectivamente vestibulotóxico, puede disminuir los episodios de vértigo en la EM, por lo que su uso para tratar esta enfermedad, se ha extendido en los últimos años con resultados muy alentadores (Pullens y van Benthem, 2011). No obstante, los aminoglucósidos, en dependencia de la dosis administrada, pueden inducir insuficiencia renal aguda, (nefrotoxicidad), pérdida auditiva permanente (cocleotoxicidad), y/o trastornos del equilibrio (vestibulotoxicidad). La vestibulotoxicidad y/o cocleotoxicidad inducidas por aminoglucósidos acaece hasta en el 20% de los pacientes que

recibieron estos medicamentos por vía intravenosa durante varios días (Ariano y cols, 2008; Al-Malky y cols, 2015). La GM y la tobramicina se consideran más vestibulotóxicas, mientras que la amikacina, la neomicina y la kanamicina se consideran más cocleotóxicas, aunque cada fármaco afecta ambos sistemas sensitivos en diversos grados.

Casi todas las células absorben los aminoglucósidos, y la mayoría de las células pueden eliminar estos fármacos de su citoplasma con relativa rapidez, mediante mecanismos aún no determinados, excepto las células ciliadas del oído interno y las células del túbulo proximal renal que retienen estos medicamentos durante largos períodos de tiempo (Dai y cols, 2006). Se cree que esta retención de aminoglucósidos, unida a la mayor tasa metabólica de las células capilares y las células de los túbulos proximales, contribuye a una mayor susceptibilidad a estos fármacos. Unido a esto, nos encontramos con que existen múltiples factores que modifican el efecto de la GM-IT en el oído interno: el estado de la mucosa del oído medio, el grosor de la ventana redonda, la permeabilidad de la trompa de Eustaquio y el HE. Los métodos utilizados actualmente para la instilación de la GM-IT no permiten la administración precisa del medicamento en el oído interno, y el efecto producido está fuera de control del facultativo que realiza la operación. Por todo ello, se debe aconsejar a los especialistas a ser conservadores en la administración de GM-IT, ya que se ha demostrado que no es necesaria una ablación vestibular completa para el control adecuado de los síntomas vestibulares, y que la administración de inyecciones fijas y frecuentes aumenta el riesgo de pérdida de la audición con respecto a la administración de inyecciones únicas o un número reducido de inyecciones (Berryhill y Graham, 2002).

Los elementos más vulnerables del oído interno a las drogas ototóxicas son las células ciliares externas e internas (Wong y Ryan, 2015). Los mecanismos celulares que subyacen a la lesión de las células ciliares no son conocidos completamente. Sin embargo, existe una amplia evidencia de que los radicales libres de oxígeno, cuya formación es inducida por las ototoxinas, son el primer paso de la cadena de la lesión celular, ya que estos radicales libres aparecen hasta 24 h antes del daño visible en la célula (Choung y cols, 2009). Se ha observado que la sensibilidad a las ototoxinas en las células ciliares, disminuye de la base al ápex (Ryan y Dallos, 1975). Sin embargo, investigaciones posteriores señalan que GM-IT afecta especialmente el umbral medio audiométrico de tono puro, en el rango de baja frecuencia y frecuencias conversacionales (Sam y cols, 2016).

La pérdida auditiva provocada por los fármacos ototóxicos es neurosensorial e irreversible, en este sentido, es necesario proteger la audición a todas aquellas personas expuestas a sustancias cocleotóxicas y vestibulotóxicas. El desarrollo de estrategias otoprotectoras eficaces es un área que se está investigando intensamente, y este campo se acelerará a medida que se identifiquen los mecanismos que subyacen en la ototoxicidad. La otoprotección para evitar la pérdida auditiva en personas con audición normal ha sido ampliamente estudiada (Steyger y cols, 2018). La identificación de nuevas intervenciones farmacéuticas para reducir la ototoxicidad es una prioridad en este momento (Noack y cols, 2017). Una nueva estrategia otoprotectora es el suministro de esteroides utilizando nanopartículas magnéticas para mejorar la pérdida de audición (Ramaswamy y cols, 2017); esta estrategia se basa en investigaciones recientes que muestran que la cocleotoxicidad inducida por aminoglucósidos se ve exacerbada por la inflamación inducida por bacterias. Esto implica que las personas con infecciones bacterianas graves (que inducen inflamación sistémica), y que reciben tratamiento con aminoglucósidos

bactericidas, tienen un mayor riesgo de pérdida de audición inducida por fármacos, que las personas con menor carga bactericida (Jiang y cols, 2017). Se ha observado también que la terapia combinada con antioxidantes o con salicilatos puede prevenir la toxicidad por aminoglucósidos (Sha y Schacht, 1999). Basándose en el hallazgo de que el salicilato brindaba protección en animales, Chen y colaboradores (2007) valoraron la eficacia de la aspirina en un estudio aleatorizado, doble ciego, y controlado con placebo, en pacientes que recibieron GM para infecciones agudas: 14 de los 106 pacientes (13%) cumplieron con el criterio de pérdida de audición en el grupo de placebo, mientras que solo 3 de 89 (3%), se vieron afectados en el grupo de tratamiento con aspirina. Además, comprobaron que la aspirina no influyó en los niveles séricos de GM, ni en el curso de la terapia.

Recientemente se está investigando el efecto otoprotector de los corticosteroides administrados IT de forma simultánea con aminoglucósidos. Existe evidencia histopatológica del grave deterioro de las células ciliares, tras la administración de estreptomina IT en cócleas de rata. Cuando se administran corticosteroides IT de manera aislada se observa una degeneración muy leve en las células ciliares, y tras la administración combinada de corticosteroides y estreptomina IT, la degeneración de las células es moderada (Kinis y cols, 2013). La DEX es un análogo esteroide sintético utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades del oído interno. En modelos animales, la DEX-IT protege contra la ototoxicidad inducida por cisplatino. Sin embargo, el mecanismo molecular del efecto protector de la DEX, en pacientes que han recibido GM, no está claro. Se cree que la DEX mejora el metabolismo de la energía oxidativa de las mitocondrias, que son el primer eslabón de la oxidación y apoptosis celular, por lo que se atribuye a este fármaco la capacidad de disminuir la apoptosis, por la modulación de la actividad de los genes relacionados con la activación de las mitocondrias (Lee y cols, 2017).

Nosotros consideramos que se había producido un fenómeno de ototoxicidad cuando el paciente empeoraba, al menos dos estadios de audición, de la clasificación ya mencionada en el apartado de Metodología, en las evaluaciones realizadas precozmente, a corto, medio, o largo plazo. No consideramos que se hubiera producido un fenómeno de ototoxicidad en las pérdidas producidas más allá de los 2 años de seguimiento, por considerar el paso del tiempo un posible factor modificador de los resultados. No observamos diferencias significativas en los cambios de audición tras el tratamiento con DEX-IT, sin embargo, observamos cambios significativos en la audición en los casos tratados con GM-IT, donde obtuvimos seis evaluaciones en las que se consideró que se había producido un episodio de ototoxicidad, puesto que habían empeorado hasta cinco estadios auditivos (Tabla 5.49). Evaluamos los cambios en la audición en los distintos momentos de estudio. Observamos ototoxicidad en cuatro evaluaciones a corto plazo, en una evaluación a medio plazo y en una evaluación a largo plazo (Tabla 5.50), aunque sin hallar significación estadística en ningún plazo de evaluación por separado.

6.7. Análisis de la asociación existente entre la evolución de los síntomas de la triada clásica de la EM (vértigo, acúfeno e hipoacusia)

6.7.1. Asociación entre vértigo y acúfeno

La variación de la percepción de incapacidad ocasionada por el acúfeno se asocia a la evolución de los otros síntomas cardinales en pacientes con trastorno de Menière de larga evolución.

Como el impacto del acúfeno se relaciona significativamente, con las limitaciones ocasionadas por la discapacidad auditiva y el vértigo, los esfuerzos terapéuticos para reducir el acúfeno en la EM deben incluir el alivio del equilibrio y los problemas de audición (Yoshida y cols, 2011). Sin embargo, cuando el efecto de otros síntomas cardinales, fundamentalmente la frecuencia de las crisis vertiginosas o la inestabilidad remiten, el acúfeno se convierte en un importante factor que afecta a la calidad de vida, normalmente relacionado con la ansiedad, depresión, o dificultad para conciliar el sueño (Stephens y cols, 2012).

El estudio realizado por Soderman y colaboradores (2001) evaluaba el impacto en la calidad de vida provocado por cada uno de los síntomas cardinales (pérdida auditiva, acúfeno y vértigo) y hallaron que los pacientes tratados con GM-IT, tenían una mejor calidad de vida que los pacientes que no habían sido tratados con GM-IT, debido fundamentalmente a la disminución de las crisis vertiginosas tras el tratamiento, aunque no hallaron diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de estos estudios concuerdan con nuestros resultados (Tabla 5.51), donde encontramos una tendencia hacia la mejoría del acúfeno, acompañada de una mejoría en la escala funcional del vértigo, pero no hallamos asociación significativa entre la evolución en la escala funcional del vértigo y el síntoma acúfeno, ni en los pacientes tratados con GM-IT, ni en los tratados con DEX-IT.

6.7.2. Asociación entre vértigo e hipoacusia

La evaluación del impacto de la EM en la calidad de vida de los pacientes afectados es difícilmente objetivable, ya que la discapacidad autopercebida es muy subjetiva, y el único síntoma que se puede medir de manera objetiva es la audición. Soto Varela y colaboradores (2016) realizaron un estudio transversal en el que se evaluaba la relación entre distintos factores y la discapacidad percibida por el paciente, concluyendo que las variables fundamentalmente asociadas a la discapacidad autopercebida son: el número de crisis en los últimos 6 meses y el lapso de tiempo transcurrido entre una crisis y otra, sin encontrar asociación con otras variables como el sexo o la edad.

El estudio llevado a cabo por McMullen y colaboradores (2017) analizaba la correlación entre las pruebas calóricas y la audiometría tonal liminar de 19 pacientes diagnosticados de EM unilateral, encontrando una correlación positiva entre la disfunción del canal semicircular horizontal y el deterioro auditivo, aunque la correlación no era proporcional, por lo que concluyeron que existe una participación diferente de ambos sistemas. Otro estudio retrospectivo, realizado en 100 pacientes, de los cuales 50 fueron tratados con medicación oral, y otros 50 con GM-IT, a los que se les realizó una audiometría y un test calórico antes de recibir tratamiento y posteriormente tras la aplicación del tratamiento, no hallaron correlación entre el grado de pérdida auditiva y la mayor afectación en las pruebas calóricas; sin embargo, cuando se realizó el análisis agrupando por estadios auditivos se encontró una mayor paresia canalicular en los pacientes con un deterioro más severo de la audición (Boleas-Aguirre y cols, 2008).

Nosotros también encontramos una probabilidad mayor de mejoría en la función auditiva en los casos que también mejoraron en la escala funcional del vértigo, pero sin hallar asociación estadísticamente significativa ($p=0,361$) (Tabla 5.52). En relación a estos resultados, se encuentran también, los obtenidos en la Tabla 5.46, donde se observó una gran variabilidad en los resultados auditivos en los pacientes tratados con GM-IT, por lo cual, analizamos la asociación entre la evolución de la percepción de incapacidad, medida con la escala funcional

de vértigo, y la variación de la audición, medido por la variación de los estadios de audición, estratificando por tipo de tratamiento recibido (GM-IT o DEX-IT). Con ninguno de los dos tratamientos comparados se observó una asociación significativa entre la evolución de la percepción de incapacidad, y la variación en los estadios auditivos (Tablas 5.47 y 5.48).

6.7.3. Asociación entre acúfeno e hipoacusia

En general, se ha observado que los resultados favorables de los tratamientos en la EM asocian una mejoría en la audición y el acúfeno (Van Esch y cols, 2016). Herráiz y colaboradores (2006) realizaron un estudio sobre las características epidemiológicas del acúfeno en 102 pacientes con EM, y comprobaron asociación estadística entre la intensidad del acúfeno y un peor umbral auditivo.

Nosotros encontramos asociación significativa entre la variación de discapacidad ocasionada por el síntoma acúfeno y la variación del estadio auditivo, observando que los pacientes que mejoran o permanecen igual en cuanto a la percepción de su síntoma acúfeno, también mejoran de estadio auditivo (Tabla 5.53).

7

Conclusiones

En base a los resultados de este estudio hemos llegado a las siguientes conclusiones:

PRIMERA. La mayor parte de los pacientes sometidos a tratamiento IT sólo precisan una serie de inyecciones para conseguir cambios subjetivos en los síntomas vertiginosos, aunque los pacientes tratados con DEX-IT precisan de un mayor número de inyecciones por serie, que los tratados con GM-IT, para obtener cambios vestibulares significativos.

SEGUNDA. El periodo libre de enfermedad, entre una serie de inyecciones y la siguiente, es más prolongado en los pacientes tratados con GM-IT, que en los tratados con DEX-IT. A medida que se van administrando las sucesivas series de inyecciones con GM-IT, aumenta el tiempo libre de enfermedad entre series de inyecciones.

TERCERA. El tratamiento con DEX-IT en pacientes con EM obtiene mejores resultados que el tratamiento con GM-IT, en la percepción de mejoría del síntoma acúfeno, pero solo a corto plazo (entre los 15 primeros días y 2 meses tras la aplicación del tratamiento IT).

CUARTA. El tratamiento con GM-IT no produce cambios significativos en el acúfeno, en ningún momento de la evaluación; sin embargo, obtiene mejores resultados en el control del vértigo que el tratamiento con DEX-IT, alcanzando un mayor grado de mejoría en la calidad de vida, evaluada mediante la escala funcional del vértigo, de los pacientes con EM.

QUINTA. A pesar del potencial efecto ototóxico de la GM-IT, no se hallaron diferencias significativas en la variación de la audición con ambos tratamientos comparados; no obstante, observamos que la audición en los pacientes tratados con DEX-IT permanecía estable en todos los momentos de evaluación, siendo más variable en los pacientes tratados con GM-IT.

SEXTA. La mejoría de la audición se asocia significativamente a la mejoría del síntoma acúfeno. También existe asociación, aunque no significativa, entre la mejoría de los síntomas vertiginosos y la mejoría de la audición, así como entre la mejoría de los síntomas vertiginosos y la mejoría del acúfeno.

8

Bibliografía

- Albera R, Canale A, Cassandro C, Albera A, Sammartano AM, Dagna F. Relationship between hearing threshold at the affected and unaffected ear in unilateral Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(1):51-6.
- Al-Malky G, Dawson SJ, Sirimanna T, Bagkeris E, Suri R. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):248-54.
- Anderson JP, Harris JP. Impact of Ménière's disease on quality of life. *Otol Neurotol*. 2001;22(6):888-94.
- Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA. Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother*. 2008;42(9):1282-9.
- Aristegui M. Estado actual del tratamiento quirúrgico del vértigo. *Rev Med Univ Navarra*. 2003;47(4): 64-71.
- Arweiler-Harbeck D, Horsthemke B, Jahnke K, Hennies HC. Genetic aspects of familial Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2011;32(4):695-700.
- Atlas J, Parnes LS. Intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease: 5-year follow-up. *J Otolaryngol*. 2003;32(5):288-93
- Atrache Al Attrache N, Krstulovic C, Pérez Guillen V, Morera Pérez C, Pérez Garrigues H. Response Over Time of Vertigo Spells to Intratympanic Dexamethasone Treatment in Ménière's Disease Patients. *J Int Adv Otol*. 2016;12(1):92-7.
- Avallone B, Fascio U, Balsamo G, et al. Gentamicin ototoxicity in the sacculle of the lizard *Podarcis Sicula* induces hair cell recovery and regeneration. *Hear Res*. 2008;235(1-2):15-22.
- Baguley DM, Humphriss RL, Axon PR, Moffat DA. Change in tinnitus handicap after translabyrinthine vestibular schwannoma excision. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):1061-63.
- Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull*. 2002;63:195-212.
- Baier G, Ott I. Surgical therapy in Ménière's disease. Historical development and today's state of the art. *HNO*. 2008;56(5):553-64.
- Ballester M, Liard P, Vibert D, Hausler R. Ménière's disease in the elderly. *Otol Neurotol*. 2002;23(1):73-8.
- Baloh RW. Prosper Ménière and his disease. *Arch Neurol*. 2001;58(7):1151-6.
- Barrs DM. Intratympanic injections of dexamethasone for long-term control of vertigo. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1910-4.
- Batuecas Caletrío A, Muñoz Herrera A, Miguel Bronstein A. Importancia de la maniobra de impulso óculo-cefálico o Head impulse test en la consulta otorrinolaringológica general. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja*. 2012;3(32):266-70.
- Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM, Lopez A. Hearing assessment in Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2011;121(3):622-6.

- Belinchon A. *Historia Natural de la Enfermedad de Ménière*. Tesis doctoral. Universidad de Valencia. 2009;215 pp.
- Benitez JJ, López JA. Fisiopatología de la Enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;91-6.
- Berryhill WE, Graham MD. Chemical and physical labyrinthectomy for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35(3):675-82.
- Beyea JA, Agrawal SK, Parnes LS. Recent advances in viral inner ear disorders. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(5):404-8.
- Beyea JA, Instrum RS, Agrawal SK, Parnes LS. Intratympanic Dexamethasone in the Treatment of Ménière's Disease: A Comparison of Two Techniques. *Otol Neurotol*. 2017;38(6):e173-8.
- Boleas Aguirre S, Montes-Jovellar González L, Sánchez Ferrándiz N, Pérez Fernández N. Diagnóstico de la Enfermedad de Ménière. Valoración vestibular. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;209-18.
- 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(1):33-8.
- Boleas-Aguirre MS, Palomar-Asenjo V, Sánchez-Ferrándiz N, Pérez N. Hearing loss and vestibular function correlation in Ménière's disease patients. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2008; 129(4-5):255-8.
- Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrandiz N, Guillén-Grima F, Perez N. Long-term disability of class A patient with Ménière's disease after treatment with intratympanic gentamicin. *Laryngoscope*. 2007;117(8):1474-81.
- Breinbauer HA. Update on vestibular testing 2016. *Rev Med Clin Condes*. 2016; 27(6):863-71.
- Bremer HG, van Rooy I, Pullens B, Colijn C, Stegeman I, van der Zaag-Loonen HJ, van Benthem PP, Klis SF, Grolman W, Bruintjes TD. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial on dose efficacy - results of a prematurely ended study. *Trials*. 2014;15:328.
- 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.
- Brookes GB. Circulating immune complexes in Ménière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(5):536-40.
- Brown DJ, Chihara Y, Curthoys IS, Wang Y, Bos M. Changes in cochlear function during acute endolymphatic hydrops development in guinea pigs. *Hear Res*. 2013;296:96-106.
- Bruderer SG, Bodmer D, Stohler NA, Jick SS, Meier CR. Population-Based Study on the Epidemiology of Ménière's Disease. *Audiol Neurootol*. 2017;22(2):74-82.
- Bureau International d' Audiophonologie. *Recomendaciones BIAP 1997*. Comité Español de Audiofonología, Madrid, España. 1997;48 pp.

- Burkin A. Betahistine treatment of Ménière's syndrome. *Clin Med*. 1967;74:41-8.
- Campos Muñoz A, López-Cepero JM. Bases estructurales: histología e histofisiología de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;11-22.
- Carey J. Intratympanic gentamicin for the treatment of Ménière's disease and other forms of peripheral vertigo. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(5):1075-90.
- Casani AP, Cerchiai N, Navari E, Dallan I, Piaggi P, Sellari-Franceschini S. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease: short- and long-term follow-up of two regimens of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(5):847-52.
- Casani AP, Piaggi P, Cerchiai N, Seccia V, Franceschini SS, Dallan I. Intratympanic treatment of intractable unilateral Ménière disease: gentamicin or dexamethasone? A randomized controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(3):430-7.
- Caspary DM, Llano DA. Auditory thalamic circuits and GABAA receptor function: Putative mechanisms in tinnitus pathology. *Hear Res*. 2017;349:197-207.
- Celestino D, Ralli G. Incidence of Ménière's diseases in Italy. *Am J Otol*. 1991;12:135-8.
- Charpiot A, Rohmer D, Gentine A. Lateral semicircular canal plugging in severe Ménière's disease: a clinical prospective study about 28 patients. *Otol Neurotol*. 2010;31(2):237-40.
- Chen Y, Huang WG, Zha DJ, Qiu JH, Wang JL, Sha SH, Schacht J. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hear Res*. 2007;226(1-2):178-82.
- Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol*. 2004;25:544-52.
- Choung YH, Park K, Kim CH, Kim HJ, Kim K. Rare cases of Ménière's disease in children. *J Laryngol Otol*. 2006;120(4):343-52.
- Choung YH, Taura A, Pak K, Choi SJ, Masuda M, Ryan AF. Generation of highly-reactive oxygen species is closely related to hair cell damage in rat organ of Corti treated with gentamicin. *Neuroscience*. 2009;161(1):214-26.
- 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.
- Claes J, Van de Heyning PH. A review of medical treatment for Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2000;544:34-9.
- Clemmens C, Ruckenstein M. Characteristics of patients with unilateral and bilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2012;33(7):1266-9.
- Coelho DH, Lalwani AK. Medical management of Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2008;118(6):1099-108.
- Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57(2):190-7.
- 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(3):181-5.

- Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Ménière's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972;76(6):1462-4.
- Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):824-34.
- Cruz-Zorrilla GE, Pérez Fernández N, Hernández Palestina MS, Carrillo Mora P. Vértigo: correlación entre los indicadores objetivos y subjetivos de gravedad, incapacidad y limitación funcional. *An Orl Mex*. 2014;59:181-6.
- Cunha F, Settanni FA, Ganança FF. What is the effect of dizziness on the quality of life for patients with Ménière's disease? *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2005;126(3):155-8.
- Dai CF, Mangiardi D, Cotanche DA, Steyger PS. Uptake of fluorescent gentamicin by vertebrate sensory cells in vivo. *Hear Res*. 2006;213(1-2):64-78.
- De Juan Beltrán J, Virós Porcuna B, Orús Dotú C. Capítulo 2. Bases anatómicas del oído y el hueso temporal. *Libro virtual de formación en ORL*. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC). 2013; 27 pp.
- De Valck CF, Claes GM, 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(5):700-7.
- Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(5):1047-58.
- Derebery MJ, Rao VS, Siglock TJ, Linthicum FH, Nelson RA. Ménière's disease: an immune complex-mediated illness? *Laryngoscope*. 1991;101(3):225-9.
- Derebery MJ. Allergic and immunologic aspects of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114(3):360-5.
- Diamond C, Hornig JD, Liu R, O'Connell DA. Systematic review of intratympanic gentamicin in Ménière's disease. *J Otolaryngol*. 2003;32(6):351-61.
- Doménech-Vadillo E, Montes-Jovellar L, Rey-Martínez J, Pérez-Fernández N. Los patrones normal y vestibular en la posturografía dinámica de pacientes con enfermedad de Ménière. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(1):34-40
- 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.
- Duracinsky M, Mosnier I, Bouccara D, Sterkers O, Chassany O; Working Group of the Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie (ORL). Literature review of questionnaires assessing vertigo and dizziness, and their impact on patients' quality of life. *Value Health*. 2007;10(4):273-84.
- Egami N, Ushio M, Yamasoba T, Yamaguchi T, Murofushi T, Iwasaki S. The diagnostic value of vestibular evoked myogenic potentials in patients with Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2013;23(4-5):249-57.
- Eklund S, Pyykkö I, Aalto H, Ishizaki H, Vasama JP. Effect of intratympanic gentamicin on hearing and tinnitus in Ménière's disease. *Am J Otol*. 1999;20(3):350-6.

- Facer GW, Facer ML, Facer Fowler CM, Brey RH, Peterson AM. Cochlear implantation after labyrinthectomy. *Am J Otol.* 2000;21:336-40.
- Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol.* 2000;5(1):3-22.
- Foster CA, Breeze RE. The Ménière attack: an ischemia/reperfusion disorder of inner ear sensory tissues. *Med Hypotheses.* 2013;81(6):1108-15.
- Fraile J, Ortiz A. Propuesta de protocolo de tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Ménière para el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario "Miguel Servet" de Zaragoza. *O.R.L. ARAGON.* 2000; 3(2):8-12.
- Fraile J. *Situación actual del tratamiento médico en la enfermedad de Ménière. Nuevos retos en la enfermedad de Ménière.* Oviedo. 2017.
- Fraile Rodrigo JJ, Pérez Delgado L. Pruebas de laboratorio en la Enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;219-22.
- Franco-Vidal V, Legarlantec C, Blanchet H, Convert C, Torti F, Darrouzet V. Multifrequency admittanceometry in Ménière's Disease: a preliminary study for a new diagnostic test. *Otol Neurotol.* 2005;26(4):723-7.
- Frejo L, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Aran I, Batuecas-Caletrio A, Perez-Guillen V, Perez-Garrigues H, Fraile J, Martin-Sanz E, Tapia MC, Trinidad G, García-Arumi AM, González-Aguado R, Espinosa-Sanchez JM, Marques P, Perez P, Benitez J, Lopez-Escamez JA. Clinical Subgroups in Bilateral Ménière Disease. *Front Neurol.* 2016;7:182.
- Fresquet JL. *Prosper Ménière (1979-1982).* 2006; Disponible el 12/08/2006 en URL: <http://www.historiadelamedicina.org>.
- Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1984;406:72-7.
- Gabra N, Saliba I. The effect of intratympanic methylprednisolone and gentamicin injection on Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148(4):642-7.
- Gabriková D, Frykholm C, Friberg U, Lahsae S, Entesarian M, Dahl N, Klar J. Familial Ménière's disease restricted to 1.48Mb on chromosome 12p12.3 by allelic and haplotype association. *J Hum Genet.* 2010;55(12):834-7.
- Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *J Neurol.* 2018;265(Suppl 1):29-34.
- Gamez I, Herrera A, Doñamayor C, Llorente JM. La Enfermedad de Ménière. Un estudio de su incidencia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 1988;39:85-8.
- García Berrocal JR, Ramírez Camacho R. Papel de la inmunidad en la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;83-90.
- García Pérez I. *Bases inmunogenéticas de la Enfermedad de Ménière: búsqueda de marcadores genéticos.* Universidad de Granada. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular; 2012.

- García-Purriños FJ, Ferri E, Rosell A, Calvo J. Dexametasona vía combinada intratimpática-intravenosa para el control del vértigo en la enfermedad de Ménière. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56:74-7.
- 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(2):285-94.
- Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with Ménière's disease. *PLoS One.* 2011;6(10):e26759.
- Ghavami Y, Mahboubi H, Yau AY, Maducdoc M, Djalilian HR. Migraine features in patients with Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2016;126(1):163-8.
- Gibson WP, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997;30(6):961-7.
- Gimeno-Vilar C, Rey-Martinez J, Perez N. Active versus passive head-shaking nystagmus. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(7):722-8.
- Goodman AC. New observations on changes in hearing in the temporal course of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1965;74(4):991-1010.
- Greco A, Gallo A, Fusconi M, Marinelli C, Macri GF, de Vincentiis M. Ménière's disease might be an autoimmune condition? *Autoimmun Rev.* 2012;11(10):731-8.
- Green JD, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(6):783-8.
- Guinand N, van de Berg R, Cavuscens S, Stokroos RJ, Ranieri M, Pelizzone M, Kingma H, Guyot JP, Perez-Fornos A. Vestibular Implants: 8 Years of Experience with Electrical Stimulation of the Vestibular Nerve in 11 Patients with Bilateral Vestibular Loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77(4):227-240.
- Gurkov R, Pyyko I, Zou J, Kentala E. What is Ménière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016;263(Suppl 1):S71-S81
- Gutierrez F, Moreno PM, Sainz M. Relationship between immune complex and total hemolytic complement in endolymphatic hydrops. *Laryngoscope.* 1994;104(12): 1495-8.
- Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 1988;45(7):737-9.
- Hamid M, Trune D. Issues, indications and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(5):434-40.
- Hamil TA. Evaluating Treatments for Ménière's Disease: Controversies Surrounding Placebo Control. *J Am Acad Audiol.* 2006;17(1):27-37.
- Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Postural instability in Ménière's disease. *J Vestib Res.* 2004;14(1):37-46.
- Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Prevalence of Ménière's disease in general population of Southern Finland. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(5):762-8.
- Heermann J. Predominance of left ear in Ménière's disease, sudden deafness, inner ear damage, tinnitus and abnormally patent Eustachian tube. *Ear Nose Throat J.* 1993;72(3):205-8.

- Herraiz C, Tapia MC, Plaza G. Tinnitus and Ménière's disease: characteristics and prognosis in a tinnitus clinic sample. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(6):504-9.
- Herraiz C, Aparicio JM, Plaza G. Vía intratimpánica en el tratamiento de patología de oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010;61(3):225-32.
- Hietikko E, Sorri M, Männikkö M, Kotimäki J. Higher prevalence of autoimmune diseases and longerspells of vertigo in patients affected with familial Ménière's disease: A clinical comparison of familial and sporadic Ménière's disease. *Am J Audiol*. 2014;23(2):232-7.
- Hiller W, Goebel G. Factors influencing tinnitus loudness and annoyance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(12): 1323-30.
- Horii A, Saika T, Uno A, Nishiike S, Mitani K, Nishimura M, Kitahara T, Fukushima M, Nakagawa A, Masumura C, Sasaki T, Kizawa K, Kubo T. Factors relating to the vertigo control and hearing changes following intratympanic gentamicin for intractable Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2006;27(6):896-900.
- House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Ménière's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol*. 2006;27(3):355-61.
- Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(6):644-51.
- Ishiyama G, Lopez IA, Ishiyama P, Vinters HV, Ishiyama A. The blood labyrinthine barrier in the human normal and Ménière's disease macula utricle. *Sci Rep*. 2017;7(1):253.
- Itoh A, Sakata E. Treatment of vestibular disorders. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;481:617-23.
- Jassimakopoulos D, Patrikakos G. Treatment of Ménière's disease by intratympanic gentamicin application. *Laryngol Otol*. 2003;117(1):10-6
- Jian H, Yu G, Chen G, Lin N, Wang H. Correlation between auditory-vestibular functions and estrogen levels in postmenopausal patients with Ménière's disease. *J Clin Lab Anal*. 2018:e22626.
- Jiang M, Taghizadeh F, Steyger PS. Potential Mechanisms Underlying Inflammation-Enhanced Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:362.
- Junet P, Karkas A, Dumas G, Quesada JL, Schmerber S. Vestibular results after intratympanic gentamicin therapy in disabling Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(10):3011-8.
- Kanzaki S. Gene Delivery into the Inner Ear and Its Clinical Implications for Hearing and Balance. *Molecules*. 2018;23(10):E2507.
- Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, Shipp DB. Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2000;110(8):1298-305.
- Katzenell U, Gordon M, Page M. Intratympanic gentamicin injections for the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(Suppl 3):S24-9.
- Kim SH, Kim JY, Lee HJ, Gi M, Kim BG, Choi JY. Autoimmunity as a candidate for the etiopathogenesis of Ménière's disease: detection of autoimmune reactions and diagnostic biomarker candidate. *PLoS One*. 2014;9(10):e111039.
- Kimanh D, Nguyen, Lloyd B, Minor, Charles C. Della Santina, John P. Carey. Time Course of Repeated Intratympanic Gentamicin for Ménière's Disease. *Laryngoscope*. 2009;119(4):792-8.

- 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.
- Kinis V, Ozbay M, Bakir S, Sengul E, Yorgancilar E, Keles A, Alabalik U, Meric F. The effect of corticosteroid against streptomycin ototoxicity. *J Craniofac Surg.* 2013;24(5):1726-30.
- Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(3):393-8.
- Klis SFL, Smoorenberg GF. Osmotically induced pressure difference in the cochlea and its effect on cochlear potentials. *Hear Res.* 1994;75:114-20.
- Klockars T, Kentala E. Inheritance of Ménière's disease in the Finnish population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(1):73-7.
- Kusuki M, Sakashita T, Kubo T, Kyunai K, Ueno K, Hikawa C, Wada T, Nakai Y. Changes in distortion product otoacoustic emissions from ears with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:78-89.
- Labella Caballero T. Prosper Ménière, el personaje y su entorno científico y social. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;99-106.
- Lamounier P, de Souza TS, Gobbo DA, Bahmad F Jr. Evaluation of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) and electrocochleography for the diagnosis of Ménière's disease. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;83(4):394-403.
- Lawrence M, McCabe BF. Inner-ear mechanics and deafness. Special consideration of Ménière's syndrome. *J Am Med Assoc.* 1959;171:1927-32.
- Lee C, Paparella M, Margolis R, Le C. Audiological profiles and Ménière's disease. *Ear Nose Throat J.* 1995;74(8):527-32.
- Lee JH, Oh SH, Kim TH, Go YY, Song JJ. Anti-apoptotic effect of dexamethasone in an ototoxicity model. *Biomater Res.* 2017;21:4.
- Lee SU, Kim HJ, Koo JW, Kim JS. Comparison of caloric and head-impulse tests during the attacks of Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2017;127(3):702-8.
- Legent F, Perlemuter L, Vandenbruck C. *Cahiers d'anatomie ORL.* Maison et Cie, Paris. 1957.
- Lejeune JM, Charachon R. New immunobiological tests in the investigation of Ménière's disease and sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol.* 1992;112(2):174-9
- Leng Y, Liu B, Zhou R, Liu J, Liu D, Zhang SL, Kong WJ. Repeated courses of intratympanic dexamethasone injection are effective for intractable Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(2):154-60.
- Lewis RF. Vestibular implants studied in animal models: clinical and scientific implications. *J Neurophysiol.* 2016;116(6):2777-88.
- Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(8):1237-40.

- Li H, Steyger PS. Systemic aminoglycosides are trafficked via endolymph into cochlear hair cells. *Sci Rep*. 2011;1:159.
- Lim MY, Zhang M, Yuen HW, Leong JL. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Ménière's disease: a systematic review. *Singapore Med J*. 2015;56(11):593-8.
- Liu B, Leng YM, Shi H, Zhou RH, Liu JJ, Zhang WJ, Zhang SL, Kong WJ. Modified titration intratympanic gentamicin injection for unilateral intractable Ménière's disease. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2015;35(5):747-51.
- Longridge NS. Meta-analysis of intratympanic gentamicin. *Otol Neurotol*. 2005;26(3):554.
- López Escámez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandala M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A. Criterios diagnósticos de enfermedad de Ménière. Documento de consenso de la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS) y la Korean Balance Society. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(1):1-7.
- López Moya JJ, Casqueiro Sánchez JC, Ramos Fernández J. Aspectos históricos relevantes en el conocimiento de la enfermedad de Ménière, siglos XIX-XXI. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;107-14.
- Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, Newman-Toker DE, Strupp M, Suzuki M, Trabalzini F, Bisdorff A; Classification Committee of the Barany Society; Japan Society for Equilibrium Research; European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO); Equilibrium Committee of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-HNS); Korean Balance Society. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7.
- Lundquist PG. Aspects on endolymphatic sac morphology and function. *Arch Otorhinolaryngol*. 1976;212(4):231-40.
- Luxford E, Berliner KI, Lee J, Luxford WM. Dietary modification as adjunct treatment in Ménière's disease: patient willingness and ability to comply. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1438-43.
- Manrique-Huarte R, Guillén-Grima F, Perez-Fernandez N. Treatment of Ménière's disease with "on-demand" intratympanic gentamicin injections. *Otol Neurotol*. 2011;32:461-5.
- Marín Garrido C, Fraile Rodrigo J, Naya Gálvez MJ, Samperiz LC, Hernández Montero E, Ortiz García A. [Intra-tympanic gentamicin in the treatment of Ménière's disease: preliminary results]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2002;53(5):326-32.
- Marques P, Duan M, Perez-Fernandez N, Spratley J. Gentamicin delivery to the inner ear: Does endolymphatic hydrops matter?. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207467.
- Martín-Sanz E, Esteban Sánchez J, González Juliao M, Zschaek Luzardo C, Mato Patino T, Rodrigañez Riesco L, Sanz Fernández R. Extratympanic electrocochleography in Ménière's disease. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2012;63(6):421-8.
- Martin-Sanz E, Esteban-Sanchez J, Rodrigañez-Riesco L, Sanz-Fernández R. Transitory effect on endolymphatic hydrops of the intratympanic steroids for Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1183-8.

- Martín-Sierra C, Requena T, Frejo L, Price SD, Gallego-Martinez A, Batuecas-Caletrio A, Santos-Pérez S, Soto-Varela A, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. A novel missense variant in PRKCB segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Ménière's disease. *Hum Mol Genet.* 2016;25(16):3407-15.
- 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(5):379-87.
- Mauricio Silva C, Roberto Arias A, Cristián Carriel P, Homero Sario R. Evaluation of video Head Impulse Test (v-HIT) in the diagnosis of acoustic neuroma. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2015;75:213-9.
- Maxwell R, Jerin C, Gürkov R. Utilisation of multi-frequency VEMPs improves diagnostic accuracy for Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(1):85-93.
- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1979;88(5 Pt 1):585-9.
- McGarvie LA, Curthoys IS, MacDougall HG, Halmagyi GM. What does the dissociation between the results of video head impulse versus caloric testing reveal about the vestibular dysfunction in Ménière's disease? *Acta Otolaryngol.* 2015;135(9):859-65.
- McMullen KP, Lin C, Harris MS, Adunka OF. Correlation of Objective Audiometric and Caloric Function in Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(5):912-6.
- Ménière P. Memoire sur des lesions de l'oreille interne donnant lieu a des symptomes de congestion cerebrale apoplectiforme. *Gaz Med (Paris).* 1861; 16:597-601.
- Minor LB. Intratympanic gentamicin for control of vertigo in Ménière's disease: vestibular signs that specify completion of therapy. *Am J Otol.* 1999;20(2):209-19.
- Mizukoshi K, Ino H, Ishikawa K, Watanabe Y, Yamazaki H, Kato I, Okubo J, Watanabe I. 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.
- Monsell EM, Wiet RJ, Young NM, Kazan RP. Surgical treatment of vertigo with retrolabyrinthine vestibular neurectomy. *Laryngoscope.* 1988;98(8 Pt 1):835-9.
- Monzani D, Genovese E, Pini LA, Di Berardino F, Alicandri Ciufelli M, Galeazzi GM, Presutti L. Nimodipine in otolaryngology: from past evidence to clinical perspectives. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(3):135-45.
- 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(9):601-5.
- Morales-Luckie E, Cornejo-Suarez A, Zaragoza-Contreras MA, Gonzalez-Perez O. Oral administration of prednisone to control refractory vertigo in Ménière's disease: a pilot study. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):1022-6.
- Morita S, Nakamaru Y, Fujiwara K, Iizuka K, Masuya M, Homma A, Fukuda A, Fukuda S. The Short- and Long-Term Outcome of Intratympanic Steroid Therapy as a Salvage Treatment for Acute Low-Tone Sensorineural Hearing Loss without Episodes of Vertigo. *Audiol Neurootol.* 2016;21(3):132-40.

- Morrison AW, Bailey ME, Morrison GA. Familial Ménière's disease: clinical and genetic aspects. *J Laryngol Otol.* 2009;123(1):29-37.
- Murdin L, Hussain K, Schilder AG. Betahistine for symptoms of vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(6):CD010696.
- Mynatt R, Hale SA, Gill RM, Plontke SK, Salt AN. Demonstration of a Longitudinal Concentration Gradient Along Scala Tympani by Sequential Sampling of Perilymph from the Cochlear Apex. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2006;7(2):182-93.
- Naganawa S, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops with MR imaging in patients with Ménière's disease and related pathologies: current status of its methods and clinical significance. *Jpn J Radiol.* 2014;32(4):191-204.
- Naganawa S, Yamazaki M, Kawai H, Bokura K, Sone M, Nakashima T. Visualization of endolymphatic hydrops in Ménière's disease with single-dose intravenous gadolinium-based contrast media using heavily T(2)-weighted 3D-FLAIR. *Magn Reson Med Sci.* 2010;9(4):237-42.
- Nageris B, Adams JC, Merchant SN. A human temporal bone study changes in the membrane of the apical turn in endolymphatic hydrops. *Am J Otol.* 1996;17(2):245-52.
- Nakashima T, Naganawa S, Pyykkö I, Gibson WP, Sone M, Nakata S, Teranishi M. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2009;(560):5-8.
- Naples JG, Henry L, Brant JA, Eliades SJ, Ruckenstein MJ. Intratympanic Therapies in Ménière Disease: Evaluation of Outcomes and Early Vertigo Control. *Laryngoscope.* 2019;129(1):216-21.
- Nashner LM, Peters JF. Dynamic posturography in the diagnosis and management of dizziness and balance disorders. *Neurol Clin.* 1990;8(2):331-49.
- Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(1S):S29-S32.
- Nguyen KD, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Time course of repeated intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2009;119(4):792-8.
- Nicolás Pereira C, Carolina Espinoza G, Raimundo Concha P, Katherine Walker J. Enfermedad de Ménière: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2008;19:166-75.
- Noack V, Pak K, Jalota R, Kurabi A, Ryan AF. An Antioxidant Screen Identifies Candidates for Protection of Cochlear Hair Cells from Gentamicin Toxicity. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:242.
- Nogueira JF Jr, Hermann DR, Américo Rdos R, Barauna Filho IS, Stamm AE, Pignatari SS. A brief history of otorhinolaryngology: otology, laryngology and rhinology. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):693-703.
- Ozer F, Unal OF, Atas A, Tekin O, Sungur A, Ayas K. Evaluation of the effect of dexamethasone in experimentally induced endolymphatic hydrops in guinea pig. *Am J Otolaryngol.* 2008;29(2):88-93.
- Pal'chun VT, Levina IuV. [The application of otoacoustic emission registration in the diagnosis of Ménière's disease]. *Vestn Otorinolaringol.* 1999;6:5-8.
- Palomar-Asenjo V, Boleas-Aguirre MS, Sánchez-Ferrándiz N, Perez Fernandez N. Caloric and rotatory chair test results in patients with Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2006;27(7):945-50.

- Paparella MM, Djalilian HR. Etiology, pathophysiology of symptoms, and pathogenesis of Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35(3):529-45.
- Paparella MM, Griebie MS. Bilaterality of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 1984;97(3-4):233-7.
- Paparella MM, Sajjadi H. Endolymphatic sac enhancement. *Otolaryngol Clin North Am.* 1994;27(2):381-402.
- Paparella MM. Pathology of Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1984;112:31-5.
- Pappas DG Jr, Pappas DG Sr, Carmichael L, Hyatt DP, Toohey LM. Extratympanic electrocochleography: diagnostic and predictive value. *Am J Otol.* 2000;21(1):81-7.
- Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope.* 1999;109(7 Pt 2):1-17.
- Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, Golding JF, Harcourt JP, Bronstein AM. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet.* 2016;388(10061):2753-62.
- Patel M. Intratympanic corticosteroids in Ménière's disease: A mini-review. *J Otol.* 2017;12(3):117-24.
- Patel VA, Oberman BS, Zacharia TT, Isildak H. Magnetic resonance imaging findings in Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 2017;131(7):602-7.
- Patuzzi R. Ion flow in stria vascularis and the production and regulation of cochlear endolymph and the endolymphatic potential. *Hear Res.* 2011;277(1-2):4-19.
- Pearson BW, Brackmann DE. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for reporting treatment results in Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1985;93(5):579-81.
- Pérez Fernández N, García Purriños F. Tratamiento de la Enfermedad de Ménière. Tratamiento intratimpánico. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;265-74.
- Pérez Fernández N, Gimeno Vilar C. Diagnóstico de la Enfermedad de Ménière. La exploración clínica. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;189-96.
- Pérez Fernández N, Martín-Sanz E. Therapeutic illusion: another frontier in Ménière's disease. *Ann Transl Med.* 2016;4(Suppl 1):S63.
- 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(9):621-6.
- Pérez Guillen MV, Pérez Garrigues H. *El potencial vestibular miogénico evocado cervical en la enfermedad de Ménière.* Universidad de Valencia. 2015
- Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol.* 2003;24(6):913-7.

- Pérez Vázquez P, Rodríguez Prado N, Sequeiros Santiago G, Llorente Pendás JL, Gómez Martínez JR, Suárez Nieto C. Utilidad del nistagmo de agitación cefálica en la exploración vestibular clínica básica. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005;56(7):300-4.
- Pérez Vázquez P. Diagnóstico de la Enfermedad de Ménière. Valoración auditiva. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;197-208.
- Perkins E, Rooth M, Dillon M, Brown K. Simultaneous labyrinthectomy and cochlear implantation in unilateral Ménière's disease. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(3):225-30.
- Phillips JO, Ling L, Nie K, Jameyson E, Phillips CM, Nowack AL, Golub JS, Rubinstein JT. Vestibular implantation and longitudinal electrical stimulation of the semicircular canal afferents in human subjects. *J Neurophysiol.* 2015;113(10):3866-92.
- Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD008514.
- Pivotti G, Sala T. Transtympanic administration of gentamicin in the treatment of Ménière's disease. *Riv Ital Otorinolaringol.* 1981;1:209-16.
- 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(3):401-6.
- Plontke SK, Salt AN. Simulation of application strategies for local drug delivery to the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(6):386-92.
- Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD008234.
- Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD005395.
- Pyykko I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open.* 2013;3(2):e001555.
- Quagliari S, Gatti O, Rebecchi E, Manfrin M, Tinelli C, Mira E, Benazzo M. Intratympanic gentamicin treatment 'as needed' for Ménière's disease. Long-term analysis using the Kaplan-Meier method. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(6):1443-9.
- Quaranta A, Scaringi A, Aloi A, Quaranta N, Salonna I. Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngol.* 2001;121(3):387-92.
- Qvortrup K, Rostgaard J, Holstein-Rathlou NH. The inner ear produces a natriuretic hormone. *Am J Physiol.* 1996;270(6 Pt 2):F1073-7.
- Ralli M, Balla MP, Greco A, Altissimi G, Ricci P, Turchetta R, de Virgilio A, de Vincentiis M, Ricci S, Cianfrone G. Work-Related Noise Exposure in a Cohort of Patients with Chronic Tinnitus: Analysis of Demographic and Audiological Characteristics. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(9): E1035.

- Ramaswamy B, Roy S, Apolo AB, Shapiro B, Depireux DA. Magnetic Nanoparticle Mediated Steroid Delivery Mitigates Cisplatin Induced Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:268.
- Rarey KE, Curtis LM. Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;115(1):38-41.
- Reiss M, Reiss G. Laterality of sudden sensorineural hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2014;93(8):318-20.
- Ren H, Yin T, Lu Y, Kong W, Ren J. Intratympanic dexamethasone injections for refractory Ménière's disease. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(4):6016-23.
- Requena T, Cabrera S, Martín-Sierra C, Price SD, Lysakowski A, Lopez-Escamez JA. Identification of two novel mutations in FAM136A and DTNA genes in autosomal-dominant familial Ménière's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24(4):1119-26.
- Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the Mammalian Cochlea. *Physiol Rev.* 2001;81(3):1305-52.
- Romero Sánchez I, Pérez Garrigues H, Rodríguez Rivera V. [Clinical characteristics of tinnitus in Ménière's disease]. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61(5):327-31.
- Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(5):636-51.
- Rubio Suárez A, Morales Angulo C. Concepto y epidemiología de la enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica.* EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;115-122.
- Ryan A, Dallos P. Effect of absence of cochlear outer hair cells on behavioural auditory threshold. *Nature.* 1975;253(5486):44-6.
- Sala T. Ménière's disease and gentamicin: preliminary results using the minimum effective dose and integrated therapy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23(2):78-87.
- Salesa E, Boix JM. Audiometría supraliminar. En: Salesa E, Perelló E, Bonavida A (eds). *Tratado de Audiología.* Masson, Barcelona. 2005;119-25.
- Salt AN, Plontke SK. Pharmacokinetic principles in the inner ear: Influence of drug properties on intratympanic applications. *Hear Res.* 2018;368:28-40.
- Sam G, Chung DW, van der Hoeven R, Verweij S, Becker M. The effect of intratympanic gentamicin for treatment of Ménière's disease on lower frequency hearing. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(4):780-3.
- 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(1):26-9.
- Sbeih F, Christov F, Gluth MB. Newly Diagnosed Ménière's Disease: Clinical Course With Initiation of Noninvasive Treatment Including an Accounting of Vestibular Migraine. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(5):331-7.
- Schmidt CL, Beck C. [Treatment of Morbus Ménière with intratympanally applied Gentamycin (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1980;59(12):804-7.
- Schoo DP, Tan GX, Ehrenburg MR, Pross SE, Ward BK, Carey JP. Intratympanic (IT) Therapies for Ménière's Disease: Some Consensus Among the Confusion. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2017;5(2):132-41.

- Schuknecht H. Ménière's disease. *J Otolaryngol Soc Aust.* 1963;1:222-3
- Schuknecht HF, Watanuki K, Takahashi T, Belal AA Jr, Kimura RS, Jones DD, Ota CY. Atrophy of the stria vascularis, a common cause for hearing loss. *Laryngoscope.* 1974;84(10):1777-821.
- Schuknecht HF. Ablation therapy in the management of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1957;132:1-42.
- 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(5):890-5.
- Seo YJ, Kim J, Kim SH. The change of hippocampal volume and its relevance with inner ear function in Ménière's disease patients. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(6):620-5.
- Seydel C, Haupt H, Olze H, Szczepek AJ, Mazurek B. Gender and chronic tinnitus: differences in tinnitus-related distress depend on age and duration of tinnitus. *Ear Hear.* 2013; 34(5):661-72.
- Sha SH, Schacht J. Salicylate attenuates gentamicin-induced ototoxicity. *Lab Invest.* 1999;79:807-13.
- Shamas IU. Short Term Results of Intra Tympanic Gentamicin and Dexamethasone on Hearing and Tinnitus in Ménière's disease: A Case Control Study. *Int Tinnitus J.* 2017;21(1):21-2.
- Shang YY, Diao WW, Ni DF, Gao ZQ, Xu CX, Li FR. Study of cochlear hydrops analysis masking procedure in patients with Ménière's disease and otologically normal adults. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(24):4449-53.
- Shea JJ Jr. Classification of Ménière's disease. *Am J Otol.* 1993;14(3):224-29.
- 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(5):305-9.
- Shojaku H, Watanabe Y, Mizukoshi K, Kitahara M, Yazawa Y, Watanabe I, Ohkubo J. Epidemiological study of severe cases of Ménière's disease in Japan. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;520:415-8.
- 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 Suppl.* 1997;528:94-6.
- Silva C, Amorim AM, Paiva A. Benign paroxysmal positional vertigo-a review of 101 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(4):205-9.
- Silverstein H, Smouha E, Jones R. Natural history vs. surgery for Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;100(1):6-16.
- Söderman AC, Bergenius J, Bagger-Sjöbäck 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. *Otol Neurotol.* 2001;22(4):526-33.
- Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T. Treatment of Vertigo: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761 and Betahistine. *Int J Otolaryngol.* 2014;2014:682439.
- Soto-Varela A, Huertas-Pardo B, Gayoso-Diz P, Santos-Perez S, Sanchez-Sellero I. Disability perception in Ménière's disease: when, how much and why? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):865-72.

- Stephens D, Pyykkö I, Yoshida T, Kentala E, Levo H, Auramo Y, Poe D. The consequences of tinnitus in long-standing Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39(5):469-74.
- Sterkers O, Ferrary E, Amiel C. Production of inner ear fluids. *Physiol Rev*. 1988;68(4):1083-128.
- Steyger PS, Cunningham LL, Esquivel CR, Watts KL, Zuo J. Editorial: Cellular Mechanisms of Ototoxicity. *Front Cell Neurosci*. 2018;27(12):75.
- Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Ménière's disease - comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(5):520-4.
- Sugasawa K, Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Inoue A, Egami N, Ushio M, Chihara Y, Yamasoba T. Diagnostic usefulness of multifrequency tympanometry for Ménière's disease. *Audiol Neurootol*. 2013;18(3):152-60.
- Syed MI, Ilan O, Nassar J, Rutka JA. Intratympanic therapy in Ménière's syndrome or disease: up to date evidence for clinical practice. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):682-90.
- 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(9):921-5.
- Takumida M, Takeda T, Takeda S, Kakigi A, Nakatani H, Anniko M. Protective effect of edaravone against endolymphatic hydrops. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(11):1124-31.
- Tapia Toca MC, Herraiz Puchol C, Antolí Candela F. Tratamiento de la Enfermedad de Ménière. Tratamiento médico de la Enfermedad de Ménière. En: Pérez Fernández N, López Escámez JA, Morales Angulo C, Pérez-Garrigues H (eds). *Enfermedad de Ménière: desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica*. EUROMEDICE Ediciones Médicas S.L. Badalona, España. 2009;249-64.
- Teggi R, Fabiano B, Recanati P, Limardo P, Bussi M. Case reports on two patients with episodic vertigo, fluctuating hearing loss and migraine responding to prophylactic drugs for migraine. Ménière's disease or migraine-associated vertigo? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010;30(4):217.
- Thai-Van H, Bounaix MJ, Frayssse B. Ménière's disease: pathophysiology and treatment. *Drugs*. 2001;61(8):1089-102.
- Thirlwall AS, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD003599.
- Thomas K, Harrison MS. Long-term follow up of 610 cases of Ménière's disease. *Proc R Soc Med*. 1971;64(8):853-7.
- Thorp MA, Shehab ZP, Bance ML, Rutka JA; AAO-HNS Committee on Hearing and Equilibrium. 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? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2003;28(3):173-6.
- Tomiyama S, Nonaka M, Gotoh Y, Ikezono T, Yagi T. Immunologic approach to Ménière's disease: vestibular immune injury following immune reaction of the endolymphatic sac. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1994;56(1):11-8.
- Tonndorf J. Mechanical causes of fluctuant hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8(2):303-11.

- Tuñón Gómez M, Lobo Duro DR, Brea Álvarez B, García-Berrocal JR. Diagnosis of endolymphatic hydrops by means of 3T magnetic resonance imaging after intratympanic administration of gadolinium. *Radiologia*. 2017;59(2):159-165.
- Tyrrell JS, Whinney DJ, Ukoumunne OC, Fleming LE, Osborne NJ. Prevalence, associated factors, and comorbid conditions for Ménière's disease. *Ear Hear*. 2014;35(4):e162-9.
- Van Esch BF, Van Benthem PP, Van Der Zaag-Loonen HJ, Bruintjes TD. Age of onset of Ménière's disease in the Netherlands: data from a specialised dizziness clinic. *J Laryngol Otol*. 2016;130(7):624-7.
- Vázquez Muñoz MI, Gómez Tapiador MP, Oliva Domínguez M. Capítulo 35. Síndromes vestibulares periféricos: Enfermedad de Ménière, neuronitis vestibular, vértigo posicional paroxístico benigno. Cirugía del vértigo. En: *Libro virtual de formación en ORL*. 2013;6-7.
- Viana LM, Bahmad F Jr, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2151-4.
- Wang QL, Guo XD, Mei XS, Li Y, Yao WJ, Yang XG. Efficacy of intratympanic gentamicin and dexamethasone in the treatment of intractable Ménière's disease. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2017;31(2):96-9.
- Wang XY. [Small doses of gentamicin drum indoor injection treatment of intractable Ménière disease clinical observation of the impact of the hearing]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016;30(12):942-4.
- Wasson J, Upile N, Pfleiderer A. Intratympanic gentamicin treatment for unilateral Ménière's disease: long-term follow up of a proven regime. *J Laryngol Otol*. 2013;127(1):20-4.
- 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.
- Weckel A, Marx M, Esteve-Fraysse MJ. Control of vertigo in Ménière's disease by intratympanic dexamethasone. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(1):7-10.
- Wiet RJ, Kazan R, Shambaugh GE Jr. An holistic approach to Ménière's disease. Medical and surgical management. *Laryngoscope*. 1981;91(10):1647-56.
- Wong AC, Ryan AF. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:58.
- Wu CL, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials in acute low-tone sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2172-5.
- Wu IC, Minor LB. Long-term hearing outcome in patients receiving intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope*. 2003;113(5):815-20.
- Xenellis JE, Linthicum FH Jr, Webster P, Lopez R. Basilar membrane displacement related to endolymphatic sac volume. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1953-9.
- Yazdani N, Mojbafan M, Taleba M, Amiri P, Nejadian F, Ashtiani MK, Amoli MM. Sex-specific association of RANTES gene-403 variant in Ménière's disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272(9):2221-5.
- Yetiser S, Kertmen M. Intratympanic gentamicin in Ménière's disease: the impact on tinnitus. *Int J Audiol*. 2002;41(6):363-70.

- Yoshida T, Stephens D, Kentala E, Levo H, Auramo Y, Poe D, Pyykkö I. Tinnitus complaint behaviour in long-standing Ménière's disorder: its association with the other cardinal symptoms. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(5):461-7.
- Young Y, Wu CC, Wu CH. Augmentation of vestibular evoked myogenic potentials: an indication for distended saccular hydrops. *Laryngoscope*. 2002;112(3):509-12
- Zenner HP. K⁺-induced motility and depolarization of cochlear hair cells. Direct evidence for a new pathophysiological mechanism in Ménière's disease. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(2):108-11.

9.1. Informe del CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI17/0148

26 de abril de 2017

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 26/04/2017, Acta Nº 08/2017 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Evaluación del impacto del tratamiento intratimpánico en la enfermedad de Menière.

Alumno: Laura Gracia Simón

Directores: Héctor Vallés Varela y Ana Muniesa del Campo

Centro de realización: HCU Lozano Blesa

Versión protocolo: versión 1, 2017

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el cumplimiento de la LOPD y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 26 de abril de 2017

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

