



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN: CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR EDUARDO LICEAGA O.D.

“Ensayo clínico con Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico de Migraña Vestibular. Estudio piloto.”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta

Dr. JUAN CARLOS MORALES HERNANDEZ

Director de Tesis
Dr. José Damián Carrillo Ruiz
Hospital General de México

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Diciembre 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Juan Garduño Espinosa
Hospital Infantil de México (Federico Gómez)
Comité tutorial: Presidente

Dr. Alfaro Rodríguez Alfonso
Instituto Nacional de Rehabilitación
Comité tutorial: Secretario

Dra. María de la Luz Arenas Sordo
Instituto Nacional de Rehabilitación
Comité tutorial: Vocal

Dra. María Luisa Velasco Monroy
Hospital General de México
Comité tutorial: Vocal

Dr. José Damián Carrillo Ruiz
Hospital General de México
Comité tutorial: Vocal

Ciudad Universitaria Cd. de México Enero 2017

➤ DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Dedico el presente trabajo a mi familia quien a lo largo de este recorrido me acompañó en cada reto por superar

Doy gracias a las familias que han abierto su corazón para poder realizar este estudio, para ellas y sus familiares el mínimo avance que se pueda conseguir a través de la investigación.

Agradezco infinitamente al Dr. José Damián Carrillo Ruiz quien con gran convicción y dedicación a la investigación aceptó guiarme y apoyarme en este camino de aprendizaje y maduración.

A todo el personal del servicio de Neurología quien me abrió las puertas de un nuevo hogar, gracias por brindarme su apoyo, en especial a la Dra. Minerva López Ruiz quien compartió sus conocimientos en investigación permitiéndome descubrir el apasionante mundo de las neurociencias.

Al Dr. Gil Playas Pérez por volverme hacer sentir en mí el cariño y respeto de un padre, aquella persona que está a tu lado como guía en este camino llamado vida.

A todos; muchas gracias, pues en el momento en que las palabras suficientes para expresar lo que el alma desea, rebasan los sentimiento, simplemente queda decir aquello que por su significado extenso y sin límites es: GRACIAS!!!!!!

➤ INDICE

1. Dedicatorias y Agradecimientos.....	3
2. Índice.....	4
3. Resumen.....	6
4. Antecedentes.....	7
5. Marco teórico.....	10
6. Planteamiento del problema.....	44
7. Justificación.....	45
8. Pregunta de investigación.....	46
9. Hipótesis.....	47
10. Objetivos.....	48
11. Metodología.....	49
10.1 Población y muestra.....	49
10.2 Criterios.....	49
10.3 Variables.....	50
10.4 Procedimientos.....	50
10.5 Análisis estadístico.....	53
10.6 Aspectos Éticos y de Bioseguridad.....	54

10.7Relevancia y expectativas.....	54
10.8Recursos Disponibles.....	54
10.9Recursos a solicitar.....	54
12.Resultados.....	55
13.Discusión.....	69
14.Conclusiones.....	75
15.Referencias.....	76
16.Anexos.....	79
14.1Carta de presentación.....	79
14.2Carta de consentimiento.....	80
14.3Carta de autorización por el jefe de servicio.....	81
14.4Carta Compromiso.....	82

➤ Resumen

Título: Ensayo clínico con Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico de migraña vestibular. Estudio piloto.

Planteamiento del problema: Actualmente la migraña vestibular es una entidad claramente definida, esta entidad genera confusión al momento del diagnóstico ya que la práctica clínica terapéutica actual utiliza fármacos sugeridos en estudios de origen observacional.

Objetivos: General: Valorar la eficacia del uso de ácido valpróico en el tratamiento profiláctico de los síntomas por Migraña Vestibular. **Específico:** Determinar la mejor dosis respuesta, evaluar el grado de impacto físico, funcional y emocional del paciente.

Hipótesis: Si se administra un tratamiento profiláctico a base de Ácido Valpróico en pacientes con diagnóstico de migraña vestibular **entonces** cuantificaremos una disminución en el número e intensidad de las crisis de vértigo mareo y cinetosis.

Metodología: Estudio piloto con 20 pacientes, 2 grupos con 10 pacientes, Grupo 1: Ac Valproico y Grupo 2: Placebo, se realizará aleatorización del medicamento y doble cegamiento, la dosis del medicamento en el grupo experimental será 250 y 500 mg c/24 horas después de tres meses se cruzara con placebo. Se aplicara el cuestionario: Dizziness Handicap Inventory, se obtendrán datos sobre el número y frecuencia de los episodios de vértigo y medición de la intensidad de las cefaleas. Se evaluará al: 1, 2 y 3 meses posteriores al inicio del tratamiento.

Análisis y resultados: Se evaluó a 72 pacientes de los cuales 20 cumplían criterios de inclusión. El análisis Bivariado realizado mediante el modelo de regresión de Poisson entre las frecuencia de presentación de las crisis de vértigo y el tipo de tratamiento a los 3 meses mostró una OR = 0.5 y p = 0.5. En el caso del modelo ajustado, la variable Sexo muestra un valor de p = 0.007 con OR = .06 IC (95% = 0.008 – 1.1) la variable Edad con un valor de p = 0.013 con una OR = 1.05 IC (95% = 1.01 – 1.09) y la variable Talla p = 0.001 con OR 1.1 IC (95% = 1.06 – 1.1). Finalmente en el caso del modelo ajustado por maniobras basales y periféricas la variable DHI_ físico se agrega un valor estadísticamente significativo obteniendo un valor de p = 0.016 con una OR = .817 IC (95% = .69 - .96).

Conclusiones: El uso de ácido valproico en pacientes con migraña vestibular mejora un 30% más los síntomas de: Vértigo, mareo y cinetosis comparado contra placebo al momento de considerar variables como: Género, edad y un mayor grado de discapacidad física.

Palabras clave: Migraña Vestibular/ Ac. Valproico / Tratamiento.

➤ Antecedentes:

La molécula de valproato fue sintetizado por primera vez en 1882 por Burton pero no se utilizó en clínica hasta que en 1962 Pierre Eymard descubrió por casualidad su actividad anticonvulsionante en el laboratorio de G. Carraz y su posterior publicación por Meunier y col. El uso del valproato estaba se enfocaba en ser vehículo para disolver el ingrediente activo en pruebas sobre la actividad anticonvulsionante de nuevos compuestos sin embargo, los resultados probaban su efectividad contra las crisis inducidas por fármacos. Los primeros ensayos clínicos con la sal de valproato sódico fueron publicados en 1965 por Carraz y col y se comercializó por primera vez en Francia en 1967.

El ácido valproico o valproato es un importante y bien establecido antiepiléptico de primera línea, es uno de los fármacos más utilizados en el tratamiento de los diferentes tipos de epilepsia. Valproato es el nombre trivial del ácido 2-n-propilpentanoico (llamado también ácido n-dipropilacético). (Figura 3.1)

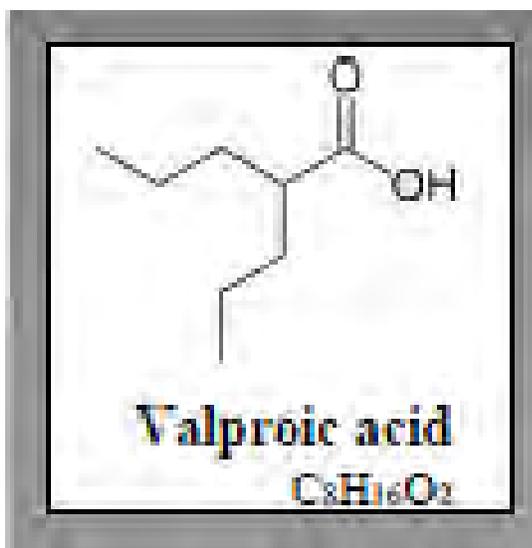


Figura 3.1: Representación química de la molécula de Ácido Valpróico.

La eficacia en el tratamiento de migraña fue reportada por primera vez en un estudio abierto realizado por Sorensen en el año 1988, en su ensayo encontró reducción en el número de episodios de migraña, otro estudio abierto por ejemplo el realizado por Mathew en el año 1992 demuestra y obtiene los mismos resultados con el uso del medicamento. Posteriormente Hering y Kuritzky demostraron la eficacia del Valproato de sodio para reducir la frecuencia y duración de las crisis de migraña con o sin aura, Jensen R y colaboradores administraron dos a tres veces al día 500 mg de valproato de sodio, encontraron que es eficaz como medicamento profiláctico, ya que el 50% de los pacientes tuvo mejoría de más del 50% de los días con ataque de migraña (Tabla 3.1). En la mayor parte de estos estudios se señala la

reducción de los episodios de migraña, pero no en su intensidad y duración, lo que es similar a lo observado con propranolol y flunarizina.

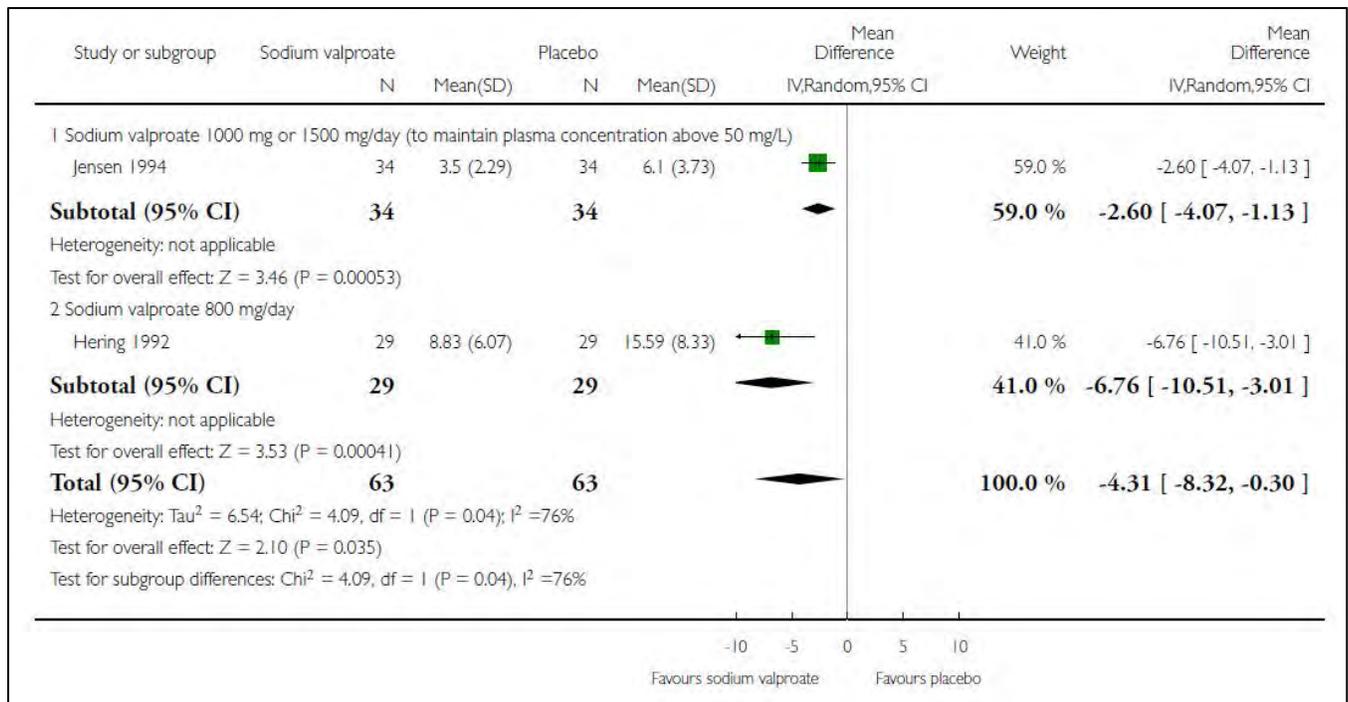


Tabla 3.1: Estudio Cochrane sobre la eficacia del uso del Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico de migraña.

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual el Ácido Valpróico actúa como profiláctico en la migraña, probablemente por su acción sobre la neurotransmisión excitatoria y estabilización de la membrana. Este fármaco es gabaérgico y tiene acción sobre los receptores de GABA incluyendo aquéllos del núcleo del rafe dorsal, provocando una disminución de la descarga de las neuronas serotoninérgicas previniendo la vasodilatación observada en las crisis de migraña.

En la migraña también existe un estado de hiperexcitabilidad neuronal causado por aumento de la actividad del glutamato, que es un aminoácido excitador, simultáneamente hay disminución plasmática de GABA. Los efectos benéficos del ácido Valpróico pueden estar relacionados con la reducción de la hiperexcitabilidad que provoca el glutamato, al activar la enzima glutamato descarboxilasa, que es la enzima encargada de la síntesis de GABA.

Recientemente Galtai y colaboradores han demostrado que existe una disminución de magnesio en el plasma, saliva y eritrocitos de pacientes migrañosos jóvenes, durante y fuera de las crisis de cefalea, el cual juega un papel importante en diversos mecanismos fisiopatológicos involucrados con el inicio de los ataques migrañosos, tales como la vasoconstricción, depresión de la onda de propagación cortical, disfunción de la neurotransmisión central e hiperagregación plaquetaria (Figura 1). Se ha reportado que las sales de sodio, calcio y magnesio del ácido valproico no presentan diferencias en su

biodisponibilidad. Sin embargo, se ha observado que el valproato de magnesio tiene una mayor eficacia y tolerabilidad que las otras formas químicas del ácido valproico.⁽⁰⁾

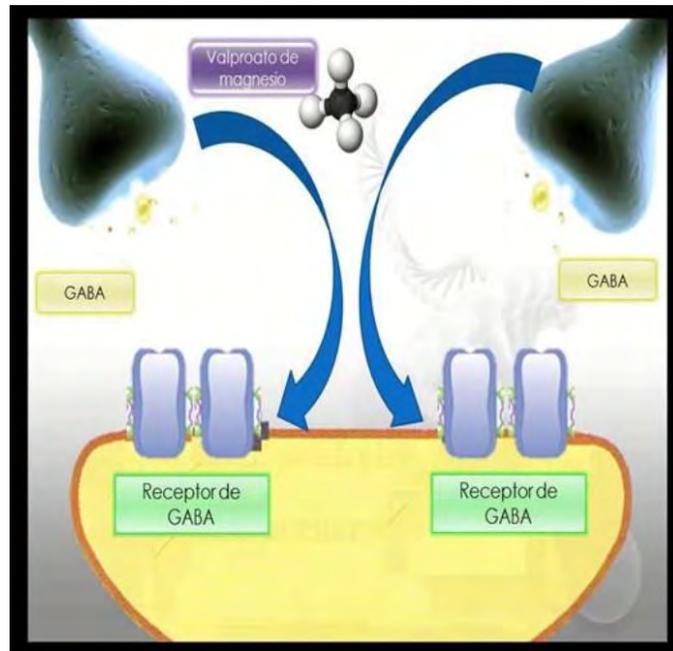


Figura 3.2: Mecanismo de acción del Ácido Valpróico

➤ Marco Teórico

Anteriormente el mundo de los trastornos del equilibrio radicaban desde el año de 1859 en la época de Prospero Meniere quien culminó con la entidad de hidrops endolinfático, posteriormente en 1861 Josef Breuer quien describió los componentes de la autoregulación del sistema respiratorio así como la descripción del balance comprendido por los receptores del oído interno, en el Siglo XXI Robert Barany identifica el valor del nistagmo como una medición en los desórdenes vestibulares, el desarrollo de las pruebas calóricas y las pruebas rotatorias y posteriormente en el año 1906 la publicación de su libro fisiología y fisiopatología de los trastornos vestibulares.

Actualmente nos encontramos en la época de los estudios de imagen como: Resonancia magnética, Videonistagmografía, VEMPs y el esclarecimiento de los trastornos centrales y periféricos.

El campo del vértigo, mareo, desequilibrio y alteraciones oculomotoras ha sido catalogado como un campo complicado debido a la variedad de sus síntomas y a su resistencia por seguir siendo una entidad multidisciplinaria.

Existen tres argumentos para comprender por qué es importante saber el manejo de los pacientes con vértigo:

1. Después del dolor de cabeza es la segunda causa de visita en la consulta de neurología y en el departamento de urgencias.
2. Muchos de los síndromes que presentan vértigo pueden ser correctamente diagnosticados solo por medio de una historia clínica y exploración física adecuada.
3. La etiología en su mayoría son de causa benigna, tienen una adecuada evolución y responden adecuadamente al tratamiento.

Vértigo y mareo no son entidades propiamente dichas sino síndromes inespecíficos que consisten en diversos desordenes con causas diferentes, la Neurotología es un campo que incluye todas estas alteraciones incluyendo a la rehabilitación vestibular y diversos trastornos como: Mal de desembarcamiento, mareo subjetivo crónico, efectos de la cognición y emociones en los desórdenes vestibulares, relación de los hemisferios cerebrales en la orientación espacial, uso de la nanotecnología en el oído interno, métodos de regeneración del sistema vestibular y prótesis vestibulares.

Importancia de Rezago Diagnóstico

El informe de 1999 del Instituto Americano de Medicina "To Err is Human" advertía que fallecían anualmente casi 100.000 personas por errores médicos cometidos en los hospitales. Dicho de otra manera, los errores médicos; eran la quinta causa de muerte en ese país, por delante de los accidentes de tráfico, cáncer de mama y SIDA. Entendiendo a esto: Un mal

diagnóstico o un rezago del mismo en tiempo y forma adecuado. ⁽¹⁾ El error diagnóstico puede darse, naturalmente, en cualquier enfermedad; pero para que tenga carácter catastrófico, es necesario que la evolución natural de la enfermedad sea ella misma catastrófica y el médico no la impida. Por tanto, los errores catastróficos son más frecuentes en las enfermedades del sistema nervioso central que en las periféricas, en las agudas que en las crónicas y en los procesos malignos que en los benignos. Por idénticas razones, este tipo de error es más frecuente en urgencias (donde se asisten generalmente enfermedades graves, de curso agudo) y en consultas externas (donde un proceso aparentemente banal puede ocultar una enfermedad realmente grave).

En el servicio de urgencias acuden enfermos con procesos graves, generalmente centrales, donde la probabilidad de que aparezca una catástrofe de este tipo es mucho mayor. ⁽¹⁾ Manno ha comprobado que la mayoría de los errores cometidos en urgencias con trascendencia para el tratamiento se dan cuando el paciente padece un infarto cerebral, una hemorragia intraparequimatosa o subaracnoidea, un estado crítico y un traumatismo medular o craneoencefálico. ⁽²⁾ La confusión se puede evitar si se utilizan adecuadamente los datos puramente clínicos, que orientan hacia qué tipo de estudio de neuroimagen se debe realizar. ⁽³⁾ El error de consecuencias catastróficas puede darse en otros muchos procesos, la posible gravedad de la situación puede ser obvia; sin embargo, a veces su presentación es banal, como puede ser la de un vértigo revelador de un infarto cerebeloso que se sigue de un enclavamiento o una cefalea debida a un síndrome de hipertensión intracraneal. ⁽¹⁾

Fisiología de la audición

Una de las características del ser humano que lo hacen diferente a las otras especies animales es la bipedestación y la oposición del pulgar con la mano, sin embargo la característica que lo hace especial es la capacidad de comunicación, para ello se necesita un sistema de comunicación donde existe un emisor y un receptor en donde el punto indispensable es la audición.

La audición es la función más importante y refinada del ser humano, fundamental para la adquisición del lenguaje, que permite la comunicación a distancia y a través del tiempo.² El órgano periférico de la audición es completamente funcional desde el momento en que el niño nace, presenta periodos de maduración durante el primer año de vida a través de la estimulación con los sonidos y en especial por la exposición del habla; completando la maduración de los dos a los tres años de edad.

La audición es la percepción de estímulos sonoros que son captados y transformados en potenciales bioeléctricos, llegan a través de la vía auditiva a los centros de integración cerebral, haciéndolos estímulos consientes para el ser humano.

Para que exista audición deben desarrollarse dos fenómenos: el fisiológico, por el cual el mensaje sonoro estimula el órgano de Corti quien envía esta información hacia los centros de integración ubicados en el tallo cerebral y posteriormente dirigirlos a la corteza cerebral. Lo anterior permite comprender el conjunto de sonidos, los analiza y archiva. ^{1,15} Cuando el

proceso de fisiología auditiva (Ondas a través del pabellón auricular al conducto auditivo externo, tímpano, cadena de huesecillos, líquidos cocleares, estímulos bioeléctricos y cerebro) se cumple de forma ordenada se define como: “audición normal” sin embargo, cuando existe una alteración en dicho mecanismo generara cierto grado de pérdida auditiva generando incapacidad total o parcial para escuchar sonidos en uno o ambos oídos.

El sistema auditivo es uno de los telereceptores que consta de varias estructuras que llevan a cabo una función compleja que le permiten el proceso de la comunicación. Consta de tres partes: 1) Oído externo compuesto por el pabellón auricular (Hélix, antihélix, trago, antitrigo y concha) se compone histológicamente de piel y tejido cartilaginosa el cual permite tener flexibilidad, su función es la de orientar las ondas acústicas hacia el conducto auditivo externo y permitir dirigir la señales, cuando lo anterior se cumple en ambos oídos se denomina “binauralidad”. Continuando hacia la parte interna se encuentra el conducto auditivo externo el cual debido a su tamaño realiza una amplificación mínima de las ondas acústicas de 2 a 5 dB, consta de una parte cartilaginosa y una parte ósea comunicando internamente a la membrana timpánica quién descansa sobre el anulus, un reborde óseo ubicando en el piso del conducto, se compone de tres capas: mucosa, fibrosa y epitelial, y se divide en cuatro cuadrantes (anterior, posterior, superior e inferior) tienen como función ser receptor de las ondas acústicas provenientes del exterior, además de iniciar una distribución tonotópica de las ondas acústicas, esta estructura comunica con: 2) Oído medio, donde se encuentra la cadena de huesecillo, articulados en el umbo (Parte central del tímpano), dentro del oído medio se localiza la trompa de Eustaquio estructura que comunica con la cavidad faríngea y permite la ventilación, intercambio de gaseoso y drenaje de secreciones desde el oído medio, en la parte superior se encuentra el aditus ad antrum; pequeño orificio que funciona como mecanismo de drenaje de las celdillas mastoideas, existen ligamentos y arterias que rodean a la cadena oscicular, esta estructura consta de tres partes adecuadamente diferenciadas: Martillo, yunque y estribo, su principal función es el paso de las ondas acústicas de un medio aéreo a uno sólido ejerciendo un mecanismo de palanca principalmente por el martillo y así obtener una amplificación de las ondas acústicas. Haciendo contacto con la ventana oval y mediante un mecanismo de pistón por parte del estribo, se estimula el paso de las ondas sonoras hacia el: 3) Oído interno, en esta estructura se encuentra el órgano receptor, se divide en dos partes: 1) Anterior o cóclea y 2) Posterior o laberinto compuesto por: Conductos semicirculares, utrículo y sáculo. La parte competente al sistema auditivo es la región anterior o cóclea; internamente se divide en 3 rampas: Timpánica, vestibular y coclear. Las primeras dos contienen líquido cefalorraquídeo, este al estar inmerso en la cóclea se denomina líquido endo y perilinfático, contiene iones: Na, K y Ca en diferentes proporciones y al momento de su movilización generan una diferencia de carga generando un potencial de acción. La parte media o rampa coclear contiene al sensor de la audición denominado órgano de corti, sobre este se encuentra la membrana tectorial, estructura que cubre a las células sensoriales auditivas: células ciliadas (Tipo I y tipo II). El desplazamiento de la membrana tectorial sobre las células ciliadas junto al intercambio iónico genera un potencial de acción dirigiendo impulso eléctricos hacia el nervio auditivo (figura 4.1).³⁰

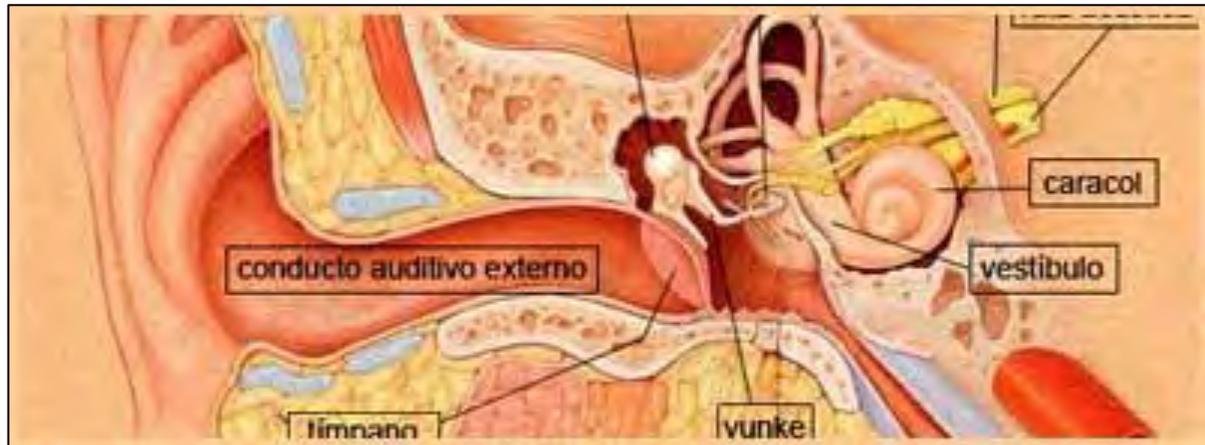


Figura 4.1: Anatomía del oído interno y externo. ⁴²

Dicho sistema favorece los estímulos acústicos ya transformados en estímulos eléctricos distribuyéndolos de manera tonotópica a lo largo del VIII par craneal, viaja hacia el ganglio de escarpa, pasa a través del conducto auditivo interno al ángulo pontocerebeloso incorporándose a nivel de la parte media del puente donde realizan el primer relevo con los núcleos cocleares, ambos núcleos se dividen en dos partes: anterior y posterior siendo los primeros receptores para las frecuencias agudas. A partir de este momento el sistema auditivo tiene múltiples puntos de relevo permitiendo la comunicación a ambos lados del tallo cerebral (Los principales generadores bioeléctricos de la vía auditiva son: Nervio auditivo, núcleos cocleares, lemnisco lateral, complejo olivar superior y colículos) esto repercute de manera clínica en la localización de la fuente sonora (Figura 4.2). La información asciende hacia la corteza cerebral específicamente al lóbulo temporal en el área de *Heschl*, aún en este último punto continúa la distribución tonotópica de los sonidos, finalmente esta información pasa a través de redes neuronales a las principales áreas de lenguaje que son el área de Broca (Quien permite la articulación de las palabras) y se comunica con el área de Wernicke (Permite la comprensión de las palabras) mediante el fascículo arcuato (Figura 4.3). Lo anterior demuestra la complejidad del sistema auditivo sin embargo el entendimiento de este proceso ayuda a la evaluación de las alteraciones auditivas y la mejoría en las técnicas de tratamiento empleadas cuando existe una disrupción en las estructuras involucradas. ³⁰

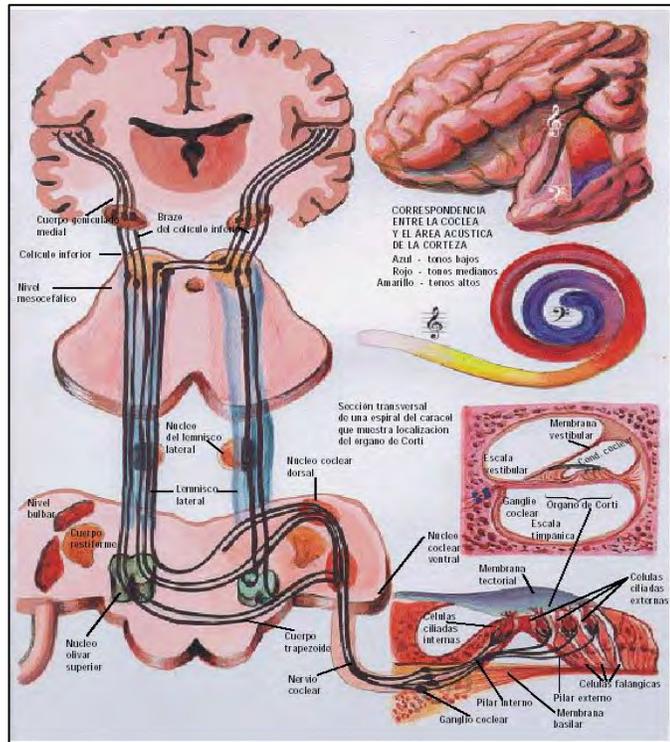


Figura 4.2: Vías cocleares centrales.⁴³

En la práctica clínica la exploración de la audición se basa habitualmente en pruebas objetivas: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) e Impedanciometría y pruebas subjetivas como: Audiometría tonal y Logaudiometría.

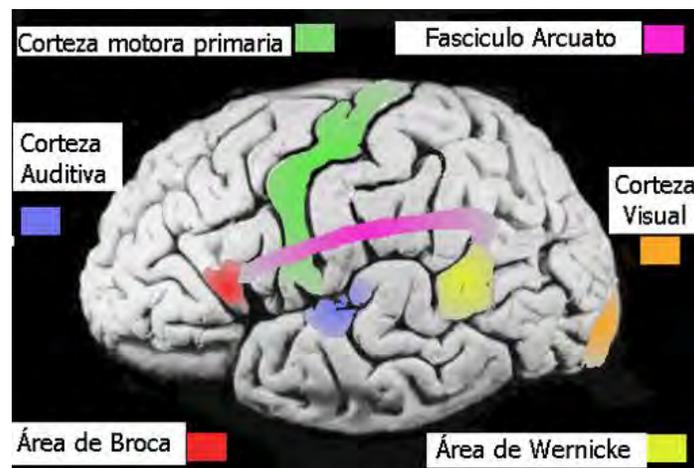


Figura 4.3: Áreas cerebrales implicadas en el mecanismo de lenguaje.⁴³

Fisiología del sistema vestibular

El sistema vestibular tiene tres componentes principales: 1) Un aparato sensorial periférico, 2) Un procesador central y 3) Un mecanismo de salida (Fig. 4.4). El sistema periférico consiste en sensores de movimiento los cuales mandan información hacia el sistema nervioso central específicamente a los núcleos vestibulares y cerebelo acerca de la velocidad angular y aceleración lineal. El procesador del sistema nervioso central procesa estas señales y la combina con otra información sensorial para estimar la orientación de la cabeza y el cuerpo.

El sistema de salida del sistema vestibular central se dirige hacia los músculos oculares y los cordones de la medula espinal para desencadenar tres reflejos importantes: 1) El reflejo vestíbulo ocular (VOR por sus siglas en inglés), 2) El reflejo vestíbulo cólico (VCR), 3) El reflejo vestíbulo espinal (VSR). El VOR genera movimiento ocular el cual permite una visión clara mientras la cabeza está en movimiento, el VCR actúa en la musculatura del cuello para estabilizar la cabeza y el VSR genera movimientos compensatorios del cuerpo para mantener la cabeza estable, mejorar la postura y prevenir caídas. El desarrollo de estos reflejos se encuentra monitorizado por el sistema nervioso central, calibrado por el cerebelo y complementado de una manera más lenta por un proceso cortical.

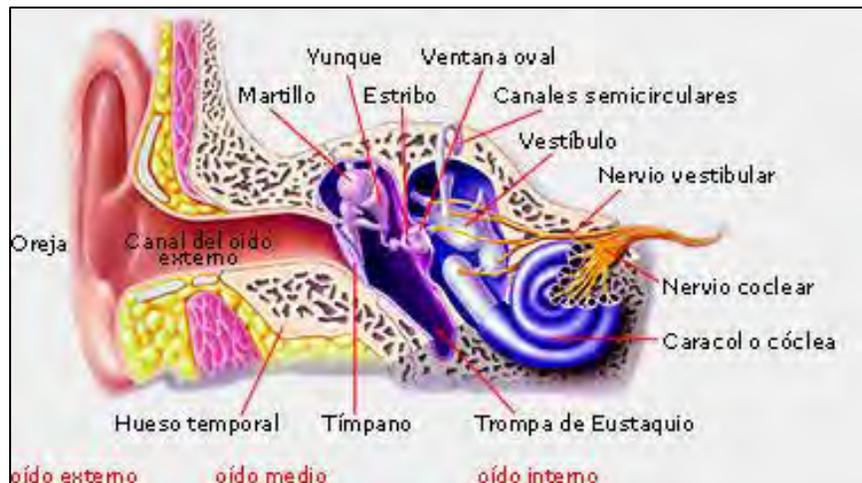


Fig. 4.4: Anatomía macroscópica del sistema vestibular ⁽²⁾

Desde una perspectiva global, la capacidad de los diferentes mecanismos centrales para usar: Visión, propiocepción, estímulos auditivos, estímulos táctiles así como la impedancia de los movimientos, permite una respuesta vestibular basada en una rica textura de matrices sensoriales multimodales.

El aparato sensorial periférico: Consiste en un laberinto óseo y membranoso adentro del oído interno, lateralmente se encuentra rodeado por un espacio aéreo denominado oído medio, medialmente por el hueso temporal y posterior a la cóclea. El laberinto óseo consta de tres conductos semicirculares (SCCs), la cóclea y las cámaras centrales denominadas vestíbulos.

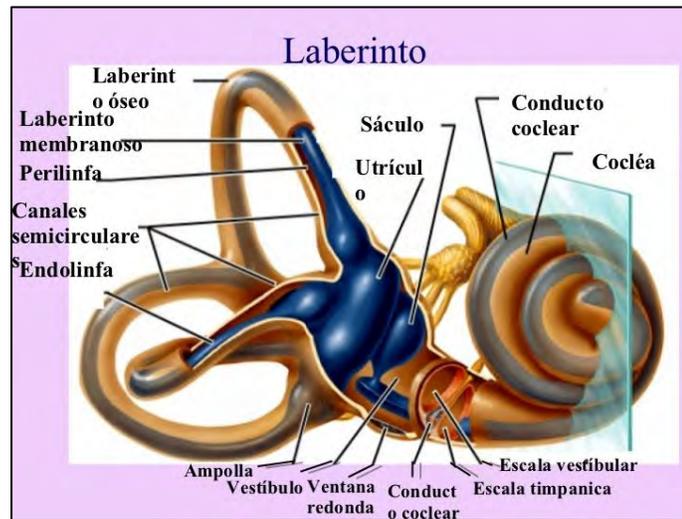


Figura 4.5: Laberinto ósea y membranoso: Se ilustra en la parte interna los compartimientos endo y perilinfáticos ⁽³⁾

El laberinto óseo contiene perilinfa el cual tiene una composición química similar a los líquidos cerebrospinales (Razón Na:K Alta) comunicándose por medio del acueducto coclear hacia el líquido cefalorraquídeo, aquellos casos que afecten la presión de los líquidos indirectamente pueden afectar la función del oído interno. El laberinto membranoso se encuentra suspendido dentro del laberinto óseo soportado por tejido conectivo, contiene los 5 órganos sensoriales: Las tres porciones membranosas de los conductos semicirculares y los dos órganos otolíticos denominados utrículo y sáculo, se encuentra lleno de fluido denominado endolinfa el cual semeja los líquidos intracelulares (Razón K:Na Alta), en condiciones naturales no existe una comunicación directa entre los compartimiento de la endolinfa y perilinfa.

Células ciliadas: Las células ciliadas especializadas están contenidas en cada una de las ámpulas y en los órganos otolíticos denominados sensores, estas convierten el desplazamiento de la cabeza en descargas neuronales (Fig.4.5). Las células ciliadas de las ámpulas descansan sobre un lecho sanguíneo, nervio y posee como soporte células tisulares denominadas crista ampullaris. Las células ciliadas del sáculo y del utrículo denominadas máculas se encuentran localizadas en la pared media del sáculo y piso del utrículo. Cada célula ciliada esta inervada por una neurona aferente localizada en el ganglio vestibular (Scarpa) el cual está localizado cerca de la ámpula. Cuando los cilios son flexionados cerca o lejos del proceso mayor denominado Kinocilio, la célula ciliada disparan o inhiben los impulsos eléctricos al nervio vestibular. Una membrana diafragmática llamada cúpula rodea dicho complejo dejándolo aislado del vestíbulo, este sistema, asociado al movimiento angular de la cabeza genera mediante una diferencia de presión endolinfática en la cúpula un movimiento antero posterior similar al de la célula ciliada. La membrana otolítica es una estructura similar a la cúpula pero esta se encuentra ponderada ya que contiene cristales de carbonato de calcio denominados otoconias generando una mayor masa en comparación con las cúpulas; esta masa hace sensible a las maculas con la gravedad y el movimiento de aceleración lineal, en

contraste con las cúpulas quienes tienen la misma densidad que los fluidos endolinfáticos y son insensibles a la gravedad.

Irrigación: La arteria laberíntica irriga al sistema vestibular periférico, esta arteria tiene diferentes orígenes, la mayoría de las ocasiones es rama de la arteria cerebelar anteroinferior (AICA), en ocasiones es una rama directa de la arteria basilar, adentro del sistema vestibular la arteria laberíntica se divide en dos ramas: 1) Arteria vestibular anterior (Quien irriga al nervio vestibular, utrículo y las ámpulas de los conductos laterales y anteriores) y 2) Arteria coclear común la cual se divide en propiamente la arteria coclear (irriga a la cóclea) y la arteria vestibulococlear (Irriga parte de la cóclea y la ámpula del conducto semicircular posterior y la parte inferior del sáculo). Debido a que la arteria laberíntica no posee vías anastomóticas colaterales es altamente susceptible a eventos isquémicos ya que basta con 15 segundos de privación del flujo sanguíneo para inhibir la excitabilidad del nervio auditivo.

Fisiología del órgano periférico: Las células ciliadas de los canales y el sistema otolítico convierten la energía mecánica generada por el movimiento de la cabeza en descargas neurales las cuales van dirigidas a zonas del tallo cerebral y cerebelo. Debido a la virtud de orientación los canales y los órganos otolíticos están capacitados para responder selectivamente el movimiento de la cabeza en direcciones particulares, en el caso de las ámpulas específicamente es el movimiento angular y en el caso del sistema otolítico la aceleración lineal (Figura 4.6).

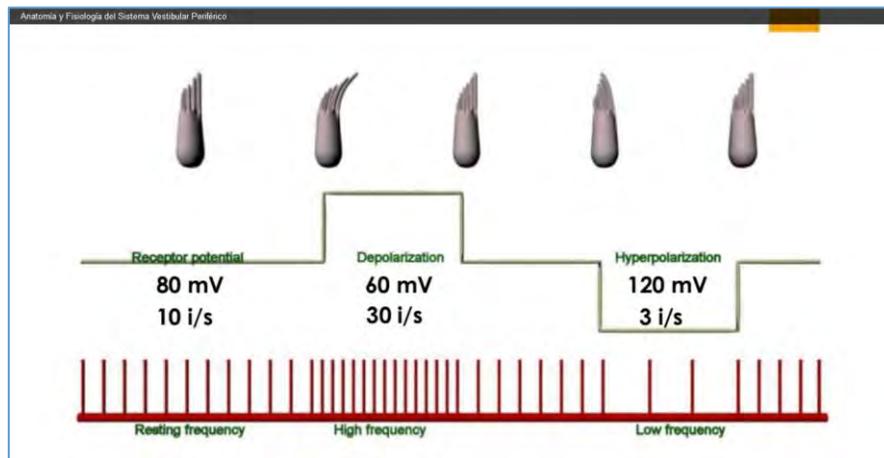


Figura 4.6: Efecto de la rotación de la cabeza sobre los canales, dependiendo de la dirección de la cabeza este determina el potencial de descarga de la célula ciliada. ⁽⁴⁾

Canales semicirculares: Los canales semicirculares proveen una señal de entrada acerca de la velocidad el cual permite que el reflejo vestibulo ocular genere movimientos oculares para acoplar la velocidad con el movimiento de la cabeza, el objetivo de este mecanismo es hacer que los ojos permanezcan en un espacio fijo al mismo tiempo que el movimiento de la cabeza, permitiendo así una visión clara. Las descargas neuronales en el nervio vestibular es

proporcional al movimiento de la cabeza sobre los rangos de frecuencia en los cuales la cabeza normalmente se mueve (0.5 – 7 Hz), denominados: “sensores de velocidad”.

Una segunda importante característica dinámica de los canales tiene que ver con la respuesta prolongada a una velocidad constante, en lugar de producir una señal proporcional a la velocidad como lo haría un perfecto sensor de velocidad, los canales responden de manera razonablemente solo en el primer segundo o de manera irregular ya que la respuesta disminuye exponencialmente en un tiempo constante de 7 segundos. Este comportamiento es debido a la acción de la cúpula la cual tiende a reestablecerse después del movimiento hacia su original punto de reposo.

La importancia de los arreglos espaciales y la alineación de los conductos semicirculares radica en primera caso en que cada plano de los conductos semicirculares se encuentra de manera perpendicular, análogo a la relación espacial entre dos paredes de un piso rectangular, segundo; Existen planos emparejados de los conductos semicirculares entre la conformación del laberinto debido al acercamiento entre uno y otro. Los seis conductos semicirculares se convierten en los tres pares coplanares: 1) Conducto lateral derecho e izquierdo, 2) Anterior izquierdo y posterior derecho y 3) Posterior izquierdo y anterior derecho. Tercero los planos de los canales están relacionados estrechamente a los planos de los músculos extraoculares lo cual permite una conectividad entre las neuronas sensoriales (Canales semicirculares) y la respuesta de salida (Relacionado con los músculos oculomotores).

El emparejamiento coplanar de los canales se asocia con un sistema denominado Push-pull el cual cambia dependiendo de la cantidad de mensaje de salida por parte de los conductos semicirculares. El movimiento angular de la cabeza genera un desplazamiento en dirección opuesta de la endolinfa respecto a la ámpula generando un aumento de la descarga neural en uno de los nervios vestibulares y disminuyendo en su nervio complementario. Para los canales laterales el desplazamiento de la cúpula hacia la ámpula (Denominado flujo ampulipeto) es excitatorio (Figura 4.7).

Existen tres ventajas del sistema Push-pull: 1) El emparejamiento provee redundancia sensorial, por ejemplo si existe alguna comorbilidad que afecte la señalización de algún par de los conductos semicirculares, el sistema nervioso central continuará recibiendo información vestibular acerca de la velocidad de la cabeza en el lado del plano contralateral. 2) El emparejamiento permite al cerebro cancelar los estímulos eléctricos que ocurren al mismo tiempo en ambos lados tal como ocurre en los casos de elevación de la temperatura o bien por el uso de químicos; debido a que estos cambios no son relacionados a cambios de la cabeza se les puede denominar “Modo de rechazo común” y 3) Este sistema permite una retroalimentación en la compensación de una sobrecarga sensorial.

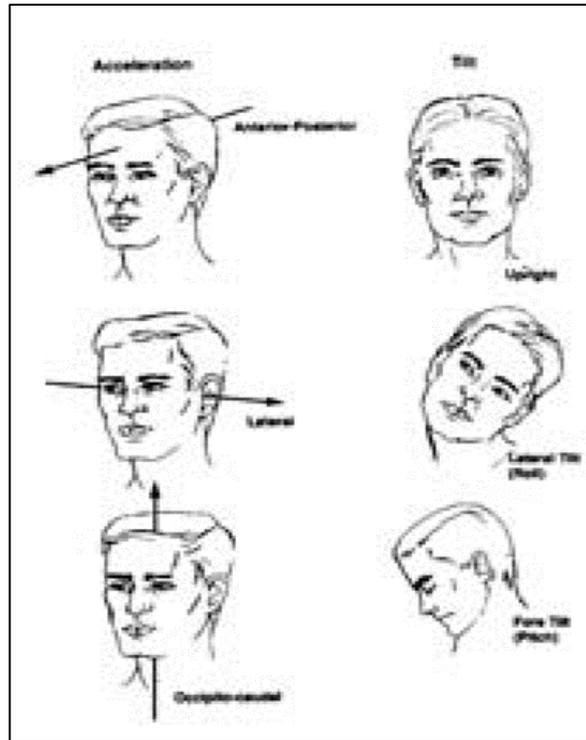


Figura 4.7: Ejes lineares del movimiento en el plano vertical horizontal y oblicuo.

Otolitos: Los otolitos registran la fuerza relacionada a la aceleración lineal, responden tanto al movimiento lineal de la cabeza como a la inclinación relacionada al eje de la gravedad, la función otolítica se relaciona con la situación de un pasajero sobre un avión ya que durante el vuelo los pasajeros no sienten la velocidad sin embargo al momento de despegar o aterrizar debido al cambio de velocidad (Aceleración) esta puede ser detectada. El sistema otolítico difiere de los conductos semicirculares de dos formas: Las ámpulas responden al movimiento angular y a la velocidad y los otolitos al movimiento lineal y aceleración. El sistema otolítico no necesita un sistema hidrodinámico para su activación ya que tiene la propiedad de ser sensible a la gravedad y a la aceleración lineal resultado de la incorporación de masa a las otoconias dentro de la membrana otolítica, de tal forma que como la Fuerza = Masa x Aceleración, al incorporar una mayor masa y proporcionar aceleración produce una fuerza de cizallamiento haciendo extremadamente sensible al sistema otolítico, así como los conductos semicirculares el sistema otolítico está diseñado para responder el movimiento en tres dimensiones (Figura 4) pero a diferencia de los conductos semicirculares quienes tienen un órgano sensor para cada uno de los ejes de los canales, el sistema otolítico tienen solo dos órganos sensores para los tres ejes lineares del movimiento. A la bipedestación de un individuo el sáculo se encuentra orientado en posición vertical permitiendo detectar aceleración lineal en el eje occipito caudal, así como el movimiento lineal a lo largo del eje antero posterior, mientras que el utrículo se encuentra ubicado en un plano horizontal y detecta aceleraciones laterales a lo largo del eje inter aurial así como el movimiento antero posterior.

El campo de la gravedad de la tierra es una aceleración lineal así que cuando una persona se encuentra sobre ella el sistema otolítico registra su inclinación. En el sistema otolítico así como en los conductos semicirculares existe un sistema de redundancia el cual se complementa con cada uno de los órganos ubicado a ambos lados de la cabeza, este procesamiento Push-pull es específico a la geometría de la membrana otolítica ya que por ejemplo en las máculas existe una zona curva denominada estriola que separa la dirección de la polarización de las células ciliadas a cada lado, como consecuencia de esto la inclinación de la cabeza aumenta la descarga neuronal de una parte de la macula mientras reduce las aferencias de la otra porción de la misma mácula, esta capacidad hace menos vulnerable al sistema otolítico a las lesiones vestibulares.

Nervio vestibular: Las fibras del nervio vestibular emite proyecciones aferentes al ganglio de Scarpa, el nervio vestibular que envía información del laberinto a lo largo de todo el conducto auditivo interno viaja junto a: Nervio coclear, facial y arteria laberíntica, el conducto auditivo interno viaja a través de la porción petrosa del hueso temporal y termina en la fosa posterior a nivel del puente. El nervio vestibular entra al tallo cerebral a nivel de la unión pontomedular. Existen dos tipos de patrones de descarga por parte de las neuronas aferentes, una es la aferencia regular, la cual tiene usualmente una descarga continua y una ligera variabilidad en los intervalos interpico y aferencias irregulares las cuales muestran ausencia de descarga en el reposo (Observado con simulación del movimiento de la cabeza) y desarrollan alta variabilidad en los intervalos interpico. Las aferencias regulares parecen ser las descargas más importantes que intervienen en el reflejo vestíbulo ocular. Sin embargo, las aferencias irregulares pueden ser importantes para el reflejo vestíbulo espinal en coordinación con una respuesta de los canales semicirculares y el sistema otolítico.

Los seres humanos pueden mover fácilmente la cabeza a una velocidad que excede los $300^\circ/\text{seg}$, como se describe anteriormente, los conductos semicirculares se mueven en un sistema agonista antagonista "Push-pull", ya que siempre un lado va a estar inhibido mientras que el otro se encontrará excitado. El nervio vestibular que está inhibido tiene una tasa de descarga de 0 Spikes por segundo moviendo la cabeza a una velocidad solo de $180^\circ/\text{seg}$, probablemente incuantificable para la mitad del sistema vestibular, este comportamiento denominado cutoff se explica por la segunda ley de Ewald la cual dice que la respuesta rotatorio que excita a un canal es mayor que la respuesta que la inhibe. Esto explica como un paciente con lesión vestibular unilateral evita mover la cabeza hacia el sitio de la lesión.

Procesamiento central de la señal de entrada vestibular: Existen dos blancos para la señal de entrada en las vías aferentes que son los núcleos vestibulares como procesador primario y el implemente de conexiones rápidas entre las aferencias y las neuronas motoras de salida. El cerebelo es el procesador adaptativo ya que trabaja como regulador de la actividad vestibular, en ambas localizaciones la señalización de entrada sensorial se procesa de manera asociada con la información somatosensorial y visual.

Núcleos vestibulares: El complejo de los núcleos vestibulares consiste en cuatro núcleos mayores: Superior, medial, lateral y descendente y al menos siete núcleos menores. Esta larga estructura se encuentra localizada principalmente en el puente y se extiende caudalmente hacia la médula. Los núcleos vestibulares superior y medial se encuentran destinados hacia

el reflejo vestíbulo espinal, siendo el medial envuelto en el reflejo vestíbulo espinal, siendo el núcleo vestibular lateral el principal componente del reflejo vestíbulo espinal, el núcleo descendente se encuentra conectado a otros núcleos y al cerebelo sin poseer salida propia. Los núcleos vestibulares a nivel del tallo cerebral están atados mediante las neuronas de la vía comisural las cuales son mutuamente inhibitorias, mediante esta vía se permite la comunicación entre los dos núcleos con el fin de seguir implementando el sistema Push-pull. Cabe recordar que la extensión hacia los núcleos vestibulares, cerebelo, núcleos oculomotores, sistema activador reticular en combinación con la información por parte del sistema visual, táctil, auditivo y propioceptivo son la fórmula apropiada de señalización para los órganos efectores del Reflejo Vestíbulo Ocular y el Reflejo Vestíbulo Espinal y músculos oculomotores.

Irrigación: El sistema vertebro basilar irriga tanto al sistema central como periférico, la arteria cerebelosa postero inferior rama de las arterias vertebrales son las ramas principales encargadas de la irrigación del sistema vestibular central ya que irrigan la parte inferior de los hemisferios cerebelosos así como la porción dorsal lateral de la medula los cuales incluyen la porción inferior de los núcleos vestibulares. La arteria basilar es la principal arteria del puente a través de sus ramas las cuales penetran en la parte media del puente mediante las arterias perforantes, las ramas circunferenciales cortas quienes irrigan la porción anterolateral del puente y las circunferenciales largas quien irrigan la parte dorsolateral. La arteria cerebelosa antero inferior (AICA) es una rama importante de la arteria basilar ya que es la única rama que irriga al sistema vestibular periférico mediante la arteria laberíntica, esta rama también irriga a la parte ventrolateral del cerebelo el tegmento lateral y las dos terceras partes inferiores del puente, por ello los síndromes vestibulares podrían ocurrir posterior a la oclusión a la arteria basilar, laberíntica, AICA o PICA.

Cerebelo: Es el mayor recipiente de salida del complejo de los núcleos vestibulares, así como la mayor fuente de entrada. El cerebelo no es necesario para el reflejo vestíbulo ocular, sin embargo si se llega a descalibrar en ausencia de este. La porción media del cerebelo (Vermis) responde a los estímulos vestibulares, las proyecciones cerebelosas hacia los núcleos vestibulares tienen una función inhibitoria sobre el complejo de los núcleos vestibulares.

El flocculo cerebeloso ajusta y mantiene la ganancia del Reflejo vestíbulo ocular por lo que las lesiones reducen la capacidad de adaptación en caso de lesiones para aumentar o disminuir la ganancia del VOR, pacientes con degeneración cerebelosa como en el caso de malformación de Arnold-Chiari típicamente tienen desordenes foculares.

El nódulo cerebeloso ajusta la respuesta de duración del VOR y se encuentra relacionado con la señalización del sistema otolítico, los pacientes con lesión nodular como en el caso del meduloblastoma muestran ataxia de la marcha y frecuentemente tienen nistagmo el cual se afecta por la posición de la cabeza con respecto al eje gravitacional.

Las lesiones de la porción antero superior del vermis cerebeloso afectan al reflejo vestíbulo espinal y causan ataxia de la marcha generando inestabilidad troncal, los pacientes con este tipo de lesión están incapacitados para usar la información de entrada en sus extremidades

pélvicas para la estabilización de la postura como en el caso de exceso de alcohol y déficit de tiamina.

Integrador Neuronal: Se ha analizado a profundidad acerca del procesamiento de la velocidad de la señal desde los canales y la señal de aceleración de los otolitos, sin embargo hasta este nivel la señal aun no es suficientemente adecuada para el manejo de las neuronas dirigidas hacia los músculos oculomotores los cuales necesitan una indicador más para mantener una adecuada posición de los ojos. La transformación de velocidad por posición es un proceso realizado por las estructuras del tallo cerebral, denominado integrador neuronal. El núcleo Prepositus Hipoglossi, localizado justo por debajo de los núcleos vestibulares mediales realiza esta función para los movimientos oculares horizontales. Una alteración de la pobre función del integrador oculomotor causa nistagmo evocado por la mirada.

Sistema Motor de Salida del sistema vestibular:

Reflejo vestíbulo ocular, el mensaje de salida de este reflejo son las neuronas motoras de los núcleos motores oculares quienes dirigen los movimientos de los músculos oculomotores. Los músculos extraoculares se encuentran alineados en pares orientados en planos muy cercanos a los conductos semicirculares, este alineamiento geométrico permite un emparejamiento simple de los canales con los músculos extraoculares, el resultado es el movimiento conjugado de los ojos en el mismo plano que el movimiento de la cabeza.

Dos vías llevan información del complejo de los núcleos vestibulares al complejo de los núcleos oculomotores, el tracto ascendente de Deiters lleva información de los núcleos vestibulares hacia el recto externo ipsilateral durante el reflejo vestíbulo ocular, las otras vías de señalización de los núcleos oculomotores es transmitido a través del fascículo longitudinal medial (MLF). Debido a que el fascículo longitudinal medial frecuentemente se lesiona en esclerosis múltiple esta patología puede presentar alteraciones vestibulares de tipo central.

Señal de salida del reflejo vestíbulo espinal: Las neuronas de salida del reflejo vestíbulo espinal son las células de las astas anteriores de la medula espinal quienes dirigen los músculos esqueléticos. La conexión entre el complejo nuclear vestibular y las neuronas motoras son más complicadas que el reflejo vestíbulo ocular. El reflejo vestíbulo espinal tiene objetivos diferentes ya que existen múltiples estrategias que envuelven a la sinergia motora involucradas en la prevención de caídas, por ejemplo: Cuando uno es empujado desde atrás el propio centro de gravedad se desplaza anteriormente utilizando las siguientes estrategias: 1) Flexión plantar de los tobillos, 2) realizar un paso, 3) Agarrarse para detenerse y 4) usar alguna combinación de alguna de las actividades antes mencionadas. El reflejo vestíbulo espinal también tiene que ajustar el movimiento de las extremidades apropiadamente para coordinar la posición de la cabeza y el cuerpo. El reflejo vestíbulo espinal también usa las señales del sistema otolítico, el reflejo de movimiento lineal como una gran extensión del reflejo vestíbulo ocular. A pesar de que los ojos solo pueden rotar y realizar una pequeña compensación para el movimiento lineal, el cuerpo puede realizar rotación y movimiento de traslado.

Tres vías conectan el reflejo vestibulo espinal y son: El tracto vestibulo espinal lateral originado de los núcleos vestibulares laterales ipsilaterales quienes reciben la mayor parte de señalización del sistema otolítico y cerebelo. (Figura 4.8)

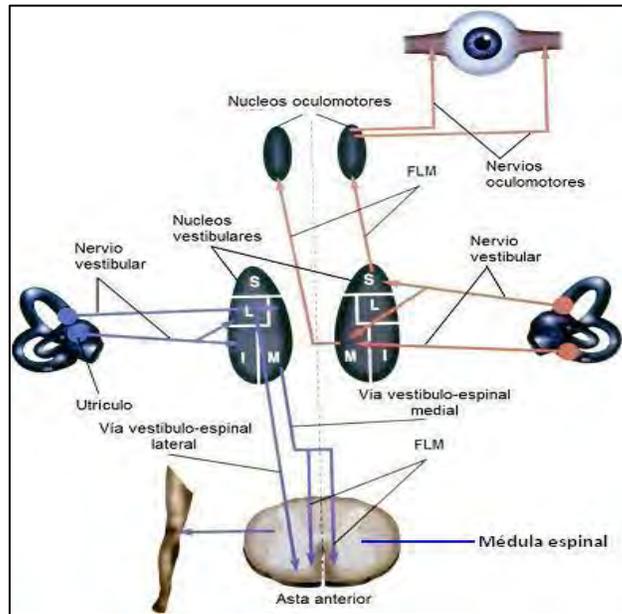


Figura 4.8: Vías vestibulares centrales ⁽⁴⁾

Estas vías generan actividad motora postural antigravitatoria o extensión primaria principalmente en las extremidades inferiores, en respuesta a los cambios de posición de la cabeza que ocurre con respecto a la gravedad. El tracto medial vestibuloespinal originado por los núcleos: medial, superior y descendente contralateral quienes median los cambios de postura o enderezamiento de la cabeza en respuesta a la señalización de los conductos semicirculares, este tracto desciende solo a través de la médula cervical en el fascículo longitudinal medial quien activa la musculatura axial cervical. El tracto retículo-espinal quien recibe información sensorial de todos los núcleos vestibulares así como todos los otros sistemas sensoriales y motores envueltos para mantener el equilibrio. Estas proyecciones tienen componentes que cruzan y no cruzan a lo largo de toda la extensión de la medula espinal por lo que se considera poco definida pero si se relaciona con varios reflejos de postura de la actividad motora, incluyendo un ajuste de la postura el cual lo realiza un sistema sensorial extravestibular (audición, visual y estímulos táctiles).

Reflejos Vestíbulo Espinal: Este reflejo actúa principalmente para mantener estable la visión durante los movimientos de la cabeza.

Reflejo Vestíbulo Espinal: El objetivo de este reflejo es buscar la estabilización del cuerpo.

Reflejo Vestíbulo cólico: Este reflejo actúa en la musculatura del cuello para estabilizar la cabeza.

Reflejo Cervico-Ocular: Este reflejo interactúa con el reflejo vestíbulo ocular y consiste en movimientos oculares dirigidos por la propiocepción del cuello, debido a que este reflejo posee una actividad eléctrica muy baja, solo se activa cuando el VER se encuentra lesionado.

Reflejo Cervico-espinal: Se refiere al cambio de la posición de las extremidades dirigido por las activación de las aferencias del cuello, al igual que el anterior este sustituye al VOR y al VER en caso de alguna lesión aguda.

Reflejo cervico-cólico: Se refiere al reflejo cervical que estabiliza la cabeza con el cuerpo, se analiza que la utilidad de este reflejo es para estabilizar los movimientos de la cabeza en el plano vertical, este reflejo se ve facilitado en caso de lesión vestibular.

Reflejo visual: Sistema sensorial sofisticado que influencia a los circuitos del sistema vestibular y lleva las respuestas visuales aferentes (Ejemplo: sistema de rastreo) y reacción postural. Posee un retraso intrínseco en los mecanismos visuales, la respuesta visual ocurre a una mayor latencia y es menos adecuado para el seguimiento en frecuencias por arriba de 0.5 Hz, este sistema entra en acción posterior a una lesión vestibular.

Reflejo somatosensorial: Este mecanismo se envuelve en la estabilidad postural, algunos autores como Bles y colaboradores han documentado nistagmus inducido por alteraciones somatosensoriales.

Procesamiento central alto de las vías vestibulares: Este tipo de acción requiere un mayor procesamiento ya que es más preciso y es parcialmente controlado de manera consciente, estos mecanismos son especialmente utilizados para la rehabilitación vestibular, muchos de los cuales procesan múltiples señales de entrada.

Almacenamiento de velocidad: ¿qué tan bueno debe ser el reflejo vestíbulo ocular? Para mantener los ojos en el espacio mientras la cabeza se encuentra en movimiento, la velocidad de los ojos debería ser exactamente opuesta al movimiento de la cabeza, cuando esto pasa la razón del movimiento de los ojos con la velocidad del movimiento de la cabeza se denomina ganancia = 1. Para mantener una visión normal con una imagen en movimiento sobre la retina debe ser menor a 2°/seg. En otras palabras para una velocidad de 100°/seg que es producida por un movimiento cotidiano de la cabeza la ganancia del VOR debe ser de un 98%. El reflejo vestíbulo ocular proporciona un rendimiento compensatorio para el movimiento de la cabeza a altas frecuencias y no a bajas frecuencias, se dice que el sistema periférico evalúa los primeros 7 segundos de estimulación al movimiento y posteriormente pasa a un evaluador central de 20 segundos.

Estimación posterior a los reflejos: Por definición los reflejos son procesadores sensoriales que convierten rápidamente señales de entrada en respuestas motoras, sin embargo ¿Qué pasa cuando las señales de entrada como en el sistema visual no se encuentran disponibles? Un mecanismo el cual combina señales de entrada sensoriales los pondera en función a su relevancia y fiabilidad y proporciona un estimado razonable de orientación en el espacio, incluso sin la necesidad de alguna vía de señalización de entrada, a esto se le denomina “estimador”.

Problemas del sistema vestibular en procesamiento alto: Sobrecompensación: Cuando la cabeza se mueve a una velocidad que supera los $300^\circ/\text{seg}$ la tasa de descarga del nervio vestibular inhibido es igual a 0 con esto el lado opuesto puede actuar a una velocidad mayor para compensar este tipo de movimiento. En caso de alguna lesión vestibular unilateral, cuando los pacientes rotan la cabeza hacia el lado afectado generan inestabilidad ya que se encuentran a una tasa de descarga igual a 0. También existe la ambigüedad en la señal y la enfermedad del movimiento.

El sistema vestibular es viejo y sofisticado, tener un procesador de señales de entrada acerca del movimiento de la cabeza y el control postural es difícil así como crítico para la supervivencia, sin embargo el cuerpo utiliza múltiples sensores, señales sensoriales y respuestas motoras en combinación con un procesador central, este sistema como un todo puede resistir y compensar lesiones vestibulares periféricas, sin embargo la debilidad del sistema vestibular es la incapacidad para reparar lesiones centrales.

Fisiología y farmacología vestibular.

En el oído interno las células ciliadas del epitelio vestibular establecen sinapsis con neuronas aferentes y reciben información del sistema neuronal eferente. El principal neurotransmisor en la célula ciliada aferente es el GLUTAMATO; las sinapsis del sistema eferente se relaciona principalmente con acetilcolina, la liberación de glutamato en la sinapsis aferente de la célula ciliada interactúa con diversos tipos de receptores de aminoácidos excitadores como: Ácido N-Methyl-D-aspartic (NMDA) Ácido α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole-propionic (AMPA), Receptores de Ácido Kainico (KA), y receptores metabotrópicos. De estos los receptores de NMDA participan en la determinación de la descarga basal y la respuesta tónica para una estimulación sostenida, mientras que en los no receptores de NMDA tienen una respuesta mediada por mecanismos de estimulación de altas frecuencias.²²

Las células ciliadas y las neuronas eferentes se relacionan con sustancias neuroactivadoras las cuales incluyen: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), Sustancia P, péptidos opioides, Ácido γ -aminobutírico (GABA), ATP, adenosina e histamina.²²

A parte de los neurotransmisores que participan en el proceso de información sensorial, el sistema vestibular también recibe inervación simpática y parasimpática, hecho que justifica la presencia de catecolaminas en el oído interno.

Las aferencias primarias del sistema vestibular hacen sinapsis con neuronas y núcleos vestibulares liberando glutamato y aspartato, las neuronas del sistema vestibular envían proyecciones glutamatergicas, colinérgicas y GABAérgicas hacia diversas partes del sistema nervioso central incluyendo el cerebelo, núcleos oculomotores, núcleos vestibulares contralaterales, núcleos autonómicos, médula espinal, tálamo y corteza cerebral. Los núcleos vestibulares reciben proyecciones del sistema vestibular particularmente del sistema óptico accesorio (sistema que juega un papel importante en la diferenciación de personas de su propio movimiento con el medio que los rodea) y la corteza visual. Los núcleos vestibulares también reciben información propioceptiva específicamente de la región cervical, cerebelo y de diferentes fibras que se originan de los núcleos diencefálicos (Figura 4.9).²²

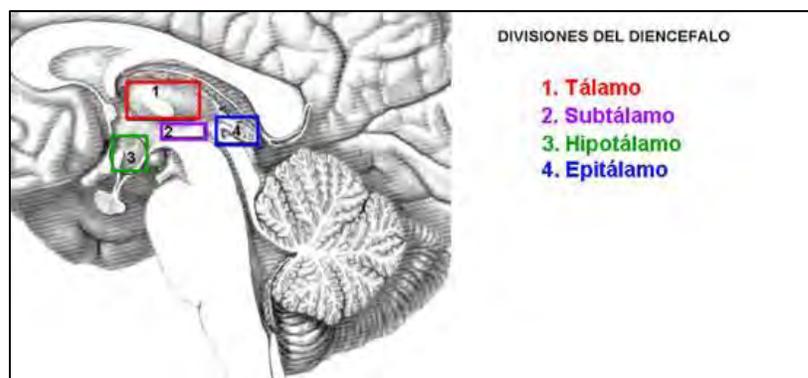


Figura 4.9: Diferenciación estructurada de los núcleos del diencefalo.

Las neuronas de los núcleos vestibulares también expresan receptores NMDA, no-NMDA y aminoácidos excitatorios; otras funciones de estos receptores median la entrada de impulsos excitatorios de las neuronas de los núcleos vestibulares que se originan de las aferencias primarias, por ejemplo: Los receptores de NMDA generan una depresión prolongada el cual forma una parte significativa del mecanismo de supresión de la actividad de las neuronas de los núcleos vestibulares seguido de una ablación laberíntica, adicionalmente los receptores de aminoácidos excitatorios median la señal de entrada del sistema vestibular periférico. Las neuronas de los núcleos vestibulares expresan una variedad de receptores para aminoácidos excitadores que median la integridad que reciben los núcleos, entre ellos se encuentran receptores de GABA-A, GABA-B, receptores de glicina los cuales muestran una amplia colocalización con los receptores del GABA, receptores de histamina H1, H2, H3, Receptores de Serotonina (5HT1), 5HT2, receptores α 2-adrenérgicos (También: α 2 y B), receptores muscarínicos (mACh) y nicotínicos (nACh), receptores opioides, receptores cannabinoides (CB1), Receptores B y C de Neurotrofinas TrK A, y finalmente receptores de glucocorticoides (Figura 4.10).²²

Lo descrito anteriormente permite saber la fisiología y fisiopatología por ello encontramos que la actividad inhibitoria del sistema GABAérgico es exclusiva mediante los receptores GABA, cuya actividad se antagoniza por bicucullina y aumenta con las benzodiazepinas, la innervación serotoninérgica y Dopaminérgica de los núcleos vestibulares confirma la asociación con diversos síntomas vestibulares como los trastornos por ansiedad y migraña, la activación de los receptores de glucocorticoides se ve que juega un papel importante en la compensación vestibular, esto podría explicar la justificación de la dexametasona en la plasticidad vestibular, la principal salida de las neuronas de los núcleos vestibulares es de tipo colinérgico sin embargo estas neuronas producen otros tipos de neurotransmisores como el óxido nítrico el cual se ha visto que juega un papel importante en la compensación vestibular.
22

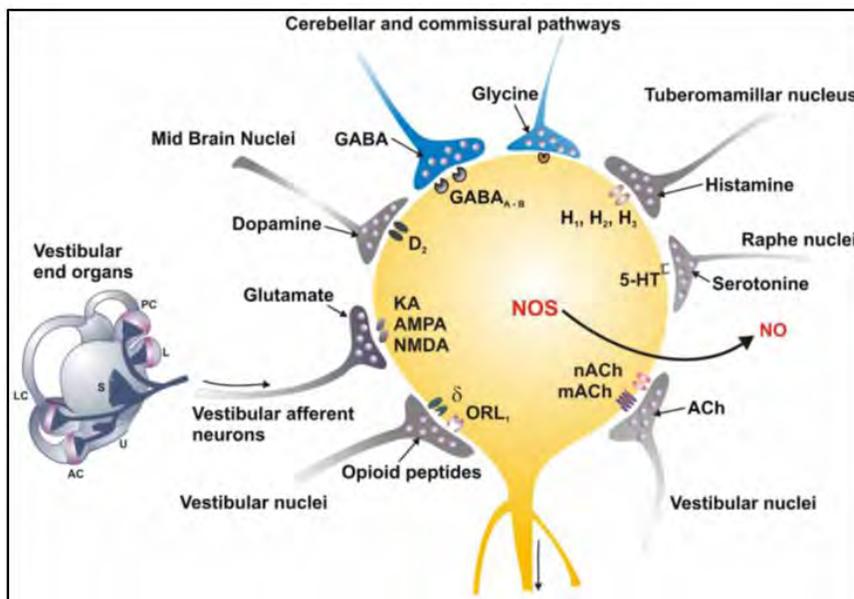


Figura 4.10: A) Receptores a nivel del núcleo vestibular.

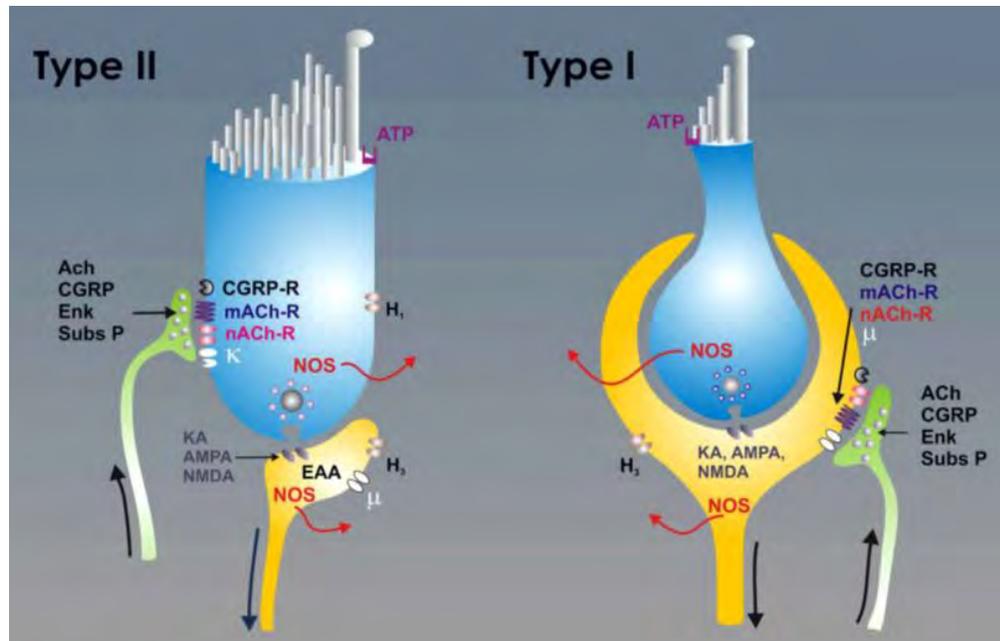


Figura 4.10 B) Receptores de las células ciliadas tipo I y tipo II

Finalmente debido a que los trastornos vestibulares muestran una alta prevalencia y pueden afectar gravemente la vida cotidiana las opciones farmacológicas están encaminadas a aliviar eficazmente los síntomas de vértigo sin efectos secundarios. Eric Wersingera y colaboradores hacen una revisión de la historia común de la modulación del receptor de histamina y la terapia farmacológica de los trastornos vestibulares haciendo una discusión sobre la expresión del receptor de histamina H4 ARNm en ganglio de Scarpa en mamífero y el uso potencial de antagonistas específicos H4R como vestibulo moduladores. Datos originales adicionales confirman la expresión de proteínas para H4R en las neuronas primarias vestibulares (experimentación en mamíferos) y muestran las propiedades de los antagonistas de H4R como neuromoduladores específicos in vitro (inhibición de la excitabilidad de las neuronas vestibulares), así como su eficacia para disminuir déficits vestibulares en modelos animales, con esto se puede decir que podemos encaminar a la realización de diferentes ensayos clínicos encaminados al tratamiento de dicha patología.²³

Exploración vestibular

Realizar una adecuada exploración vestibular es una tarea sencilla para aquellos clínicos capaces de asimilar conocimientos de diferentes especialidades, sin embargo así como en otras disciplinas el paso fundamental conlleva en realizar una anamnesis el mayor tiempo posible, lo mejor es pedir al paciente que se olvide de las palabras “mareo” o “vértigo”, y nos describa, su situación lo más exactamente posible, ¿Que es lo que vé o siente? en el momento de presentar esta molestia

La exploración física del paciente

EXPLORACION OCULOMOTORA

- 1- Valorar si el movimiento oculomotor es conjugado o no.
- 2- Distinguir la fase rápida y fase lenta del nistagmo. Si ambas fases son indistinguibles, entonces se trata de un nistagmo pendular.
- 3- La fase rápida, definirá la dirección del nistagmo.
- 4- Qué tipo de movimiento hace el ojo: vertical, horizontal, rotatorio (torsional) o mixto.
- 5- Descripción de la fase lenta: si tiene una velocidad constante, ascendente o decreciente
- 6- Cómo se modifica ese movimiento ocular en las 5 posiciones de la mirada (Primaria, izquierda, derecha, arriba, abajo). Comprobar si se cumple la ley de Alexander. (Esta ley establece que el nistagmo se acelera y se hace más evidente si el ojo se desplaza en la dirección del nistagmo.)

A veces se observa un nistagmo espontáneo que cambia de dirección según la dirección de la mirada. Es aquél nistagmo que bate hacia la derecha cuando los ojos miran a la derecha, y luego bate hacia la izquierda cuando los ojos miran hacia la izquierda. Es el llamado nistagmo direccional. Es indicativo de patología central. (Figura 4.11)

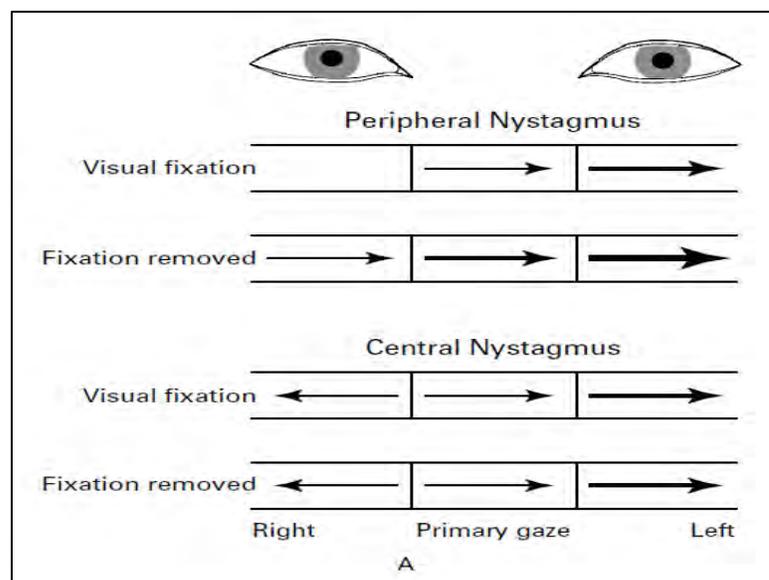


Figura 4.11: Características de nistagmo central y periférico

Nistagmo espontáneo con fijación visual

Colocados frente al paciente, le pedimos que mire al frente, derecha, izquierda, arriba y abajo, permaneciendo en cada posición durante unos segundos, ya que a veces el nistagmo puede aparecer con una breve latencia. No es necesario que el ojo se desplace en gran medida. Basta con unos 20-30 grados para que un nistagmo patológico se manifieste. Si llevamos el ojo a la posición extrema de la mirada podremos apreciar en algunos casos el nistagmo de mirada extrema, que no tiene significación patológica alguna. También es conveniente realizar una secuencia de movimientos seriados, por ejemplo: centro-derecha, centro-izquierda, centro-arriba, centro-abajo, centro). La razón es que a veces, al devolver el ojo a la posición neutra (centro) aparece un nistagmo de dirección coincidente con la del movimiento que realizaba el ojo. Este fenómeno se denomina nistagmo de rebote, y orienta hacia patología de origen central. Todo nistagmo espontáneo nos indica que uno de los dos laberintos predomina sobre el otro, y que aún no se ha alcanzado una compensación oculomotora. En caso de patología central, diríamos que un nistagmo espontáneo indica que existe un desequilibrio entre el manejo de la información proporcionada por ambos laberintos, de forma que ocurre como si uno de ellos predominase sobre el otro.

Test de Halmagyi (head-thrust test, head-impulsive movements test)

Probablemente este sea uno de los tests más fiables a la hora del diagnóstico. El fundamento biológico es el siguiente: En reposo, cada laberinto emite descargas neuronales a una frecuencia determinada, si hablamos de movimientos en el plano horizontal, al girar la cabeza hacia la derecha, el laberinto derecho aumenta su frecuencia de descarga (se estimula), y el izquierdo disminuye su frecuencia de descarga (se inhibe). Dicha señal conjunta será la que informe a los núcleos oculomotores para mover los ojos adecuadamente y mantener la estabilidad visual. Si el movimiento que realiza la cabeza es muy brusco (de una frecuencia muy alta), el laberinto que se estimula aumentará su frecuencia de descarga, pero, el lado que se inhibe, sólo podrá disminuir su frecuencia de descarga hasta 0, en ese caso, el movimiento de los ojos depende únicamente del laberinto que se estimula, y no de la señal conjunta de ambos laberintos. Con lo anterior podemos aprovechar esta teoría para explorar cada laberinto por separado colocados frente al paciente le pedimos que fije su mirada en nuestra nariz. Se le mueve la cabeza suavemente hacia un lado, seguido de un movimiento muy rápido y brusco hasta devolver la cabeza a su posición neutra inicial. La dirección del movimiento rápido de la cabeza será la que defina la dirección del test. (figura 4.12)



Figura 4.12: Maniobra asistida del test de impulso cefálico

Si ambos laberintos funcionan correctamente los ojos no se moverán en el espacio, aunque sí se han movido de un lado a otro de la órbita. Supongamos el caso extremo de una neurectomía vestibular izquierda, al realizar el test hacia la derecha, ocurrirá como en el caso normal: el ojo no se mueve en el espacio, sin embargo al realizar el test hacia la izquierda encontramos que el laberinto derecho ha disminuido su señal a 0 y lo que el explorador percibe es la aparición de sacadas de corrección cuya dirección es siempre hacia el lado sano. ()

Nistagmo por agitación cefálica: test de Moritz o head-shaking nystagmus (HSN)

Es otro test para poner de manifiesto un imbalance entre ambos laberintos (o vías vestibulo-oculares). Se ha demostrado que la señal laberíntica, por sí sola, no es la responsable de toda la respuesta nistágmica, ya que la descarga neuronal medida en el VIII par decae antes de que lo haga la respuesta nistágmica, esto se atribuye a que existe una red neuronal en tronco cerebral denominado *velocity storage*, que se encarga de prolongar en el tiempo la laberíntica, de forma que el nistagmo dure el tiempo necesario. Este actúa como un acumulador. El HSN intenta sobrecargar ese acumulador, de forma que, cuando existe una asimetría leve entre ambos laberintos, al sobrecargar el acumulador la asimetría se hace mucho más notoria iniciando un nistagmo. Para realizar el test se toma delicadamente la cabeza por ambos lados y procedemos a moverla de un lado a otro progresivamente más rápido, en un periodo de 15 a 20 ciclos y posteriormente observar os movimiento oculares.

TESTS CON FIJACION VISUAL

Cover-test o test de oclusión visual alternante:

Colocados frente al paciente le pedimos que fije su vista en la punta de nuestra nariz. Seguidamente, utilizando nuestra mano u otro objeto ocluimos primero un ojo y luego el otro. Si el ojo que ve se mantiene siempre estático y sin moverse, quiere decir que el paciente puede fijar correctamente con ambos ojos. Si con alguno de los ojos (o ambos) se producen movimientos del ojo descubierto, para poder fijar la mirada, quiere decir que el paciente sólo fija con un ojo (uno, otro o de forma alternante). La alteración radica cuando se encuentra una dealineación en el plano vertical de los globos oculares siendo el lado afectado aquel ojo que se encuentre inferior respecto al otro. Esta alteración es típica de lesiones centrales con especial énfasis en el tallo cerebral a nivel del fascículo longitudinal medial. (Figura 4.13)



Figura 4.13 Test de oclusión cefálica alternante

Seguimiento visual

Colocados frente al paciente, y con un bolígrafo en la mano, le pedimos que fije la vista en la punta del bolígrafo. A continuación desplazamos el bolígrafo de derecha a izquierda y luego de arriba abajo, primero lentamente y luego más rápido. Los ojos del paciente deben seguir el objeto, patológico es cuando el ojo sigue al objeto en forma de saltos (seguimiento sacádico) o de forma desorganizada (seguimiento atáxico), que sólo hiciera movimientos rápidos de un extremo a otro de la mirada o simplemente no reconociera seguimiento visual alguno (seguimiento abolido). Un fenómeno interesante se produce cuando, al explorar el seguimiento horizontal, detenemos bruscamente el bolígrafo en uno de los extremos. Lo normal es que aparezca un nistagmo de breve duración, de 1-3 sacudidas, tipo centrífugo (es decir, fase rápida hacia el lado temporal), que denominamos nistagmo post-seguimiento. Este nistagmo debe aparecer al detener el estímulo tanto a la derecha como a la izquierda y se relaciona con pérdida de la ganancia del seguimiento visual. (Figura 4.14)



Figura 4.14: Seguimiento visual

Movimientos de vergencia

Pedimos al paciente que fije a un objeto el cual lo acercamos a la punta de su nariz y luego lo retiramos. Ambos ojos deben acercarse entre sí (convergencia) y luego separarse (divergencia). Si están alterados, también orientan hacia patología de origen central.

Sacadas de búsqueda

Se definen como aquellos movimientos que llevan un objeto de interés a la fovea. Son movimientos de mínima latencia de aparición, prácticamente instantáneos y de gran precisión. Para explorarlos, todavía colocados frente al paciente le decimos que mire a la punta de nuestra nariz y alterne con la punta de un bolígrafo. La alteración en cada uno de los parámetros anteriores se correlaciona bastante fielmente con lesiones supratentoriales o falta de atención (aumento de la latencia) o lesiones en los núcleos cerebelosos (alteraciones en velocidad y precisión). (Figura 4.15)



Figura 4.15: Movimientos de sacadas de acomodación

Maniobras oculocefálicas, ganancia vestibulo-ocular

Con esta maniobra tratamos de medir la ganancia del sistema vestibulo-ocular. Para mantener la estabilidad visual, cuando hay un movimiento de la cabeza, los ojos tenían que moverse en el mismo momento, con idéntica velocidad y en sentido opuesto a la cabeza. Es decir, que el sistema vestibulo-ocular tiene que detectar una velocidad de la cabeza (input), procesarla y emitir como señal de salida (output) una velocidad del ojo. La ganancia del sistema es el cociente entre el output y el input. Como es evidente, en condiciones normales la ganancia del sistema ha de ser igual a 1 (input y output iguales).

Lo podemos explorar de la siguiente manera: colocados frente al paciente, le pedimos que fije su mirada en la punta de nuestra nariz, e imprimimos a su cabeza movimientos suaves a lo largo de los planos horizontal, frontal y sagital. Con los movimientos frontales, en los pacientes normales, se suelen observar sacadas de corrección rotatorias de la misma dirección que el movimiento de la cabeza, sin que ello implique patología alguna. ()

Supongamos que la ganancia del sistema es igual a 1, es decir, que los ojos se mueven con la misma velocidad que la cabeza. Lo que observaremos es que los ojos se quedan fijos en el espacio, aunque se van desplazando de un extremo a otro de la órbita. No observaremos sacadas de corrección alguna. Para el caso de ganancia muy disminuida, supongamos el caso extremo, es decir que el ojo no se mueve en respuesta a una rotación cefálica (ganancia=0). Este ejemplo es el más fácil de comprender. En este caso, al girar la cabeza, el ojo se queda fijo en la órbita, y se desplaza igual que la cabeza, con lo que pierde el objetivo visual sobre el que estaba fijado (nuestra nariz). Entonces entra en acción el sistema retino-ocular (nos damos cuenta que hemos perdido el objetivo visual) y se produce una sacada de corrección, que en este caso es de dirección opuesta al movimiento de la cabeza. Así, cuando la cabeza va girando hacia la derecha, observamos que los ojos van dando sacudidas hacia la izquierda. Las sacadas serán de menor amplitud cuanto más se aproxime la ganancia a 1. Los casos de

disminución de ganancia suelen relacionarse con síndromes periféricos. En caso de aumento de ganancia (el ojo se mueve más rápido que la cabeza), se produce algo parecido. Al mover la cabeza, el ojo se mueve demasiado rápido en sentido opuesto, con lo que vuelve a perder el objetivo visual, y de nuevo se producen las sacadas de corrección. La diferencia está en que esta vez las sacadas son en el mismo sentido que el movimiento de la cabeza. Los casos de aumento de ganancia suelen orientar a procesos de origen central (incluyendo los fenómenos de compensación).

Todas las pruebas vestibulares exploran unos apartados muy concretos de todo el sistema del equilibrio. Por ello, una ganancia disminuida sólo significa que el ojo se mueve más despacio que la cabeza. Dentro del contexto general del cuadro se verá si ese dato tiene o no importancia para el diagnóstico.

Algunos autores hicieron notar que, al realizar este test a una frecuencia muy baja (es decir, con movimientos muy suaves), lo que hacemos es estimular el sistema de seguimiento visual, y no el reflejo vestibulo-ocular. Se han diseñado algunos tests clínicos para valorar las alteraciones de la ganancia vestibulo-ocular, pero el problema es que no detectan si la ganancia está aumentada o disminuida. Pasamos a describirlos a continuación:

Test de agudeza visual dinámica

Si la ganancia vestibulo-ocular es buena, quiere decir que la estabilidad visual estará conservada a pesar de los movimientos de la cabeza. Para comprobarlo utilizaremos una gráfica de Snellen para medir la agudeza visual. En primer lugar, se mide la agudeza visual con la cabeza del paciente quieta. Seguidamente, se repite el experimento moviendo la cabeza del paciente a derecha e izquierda a una frecuencia de 2-3 hercios. Si esos movimientos son activos o pasivos, depende de los distintos autores. Personalmente prefiero los pasivos, porque el paciente siempre tenderá a mover la cabeza demasiado lentamente. Si la estabilidad visual es buena, la agudeza visual no debe cambiar. Si la agudeza disminuye en más de 2 líneas de la gráfica de Snellen, quiere decir que la ganancia vestibuloocular está comprometida. (Figura 4.16)

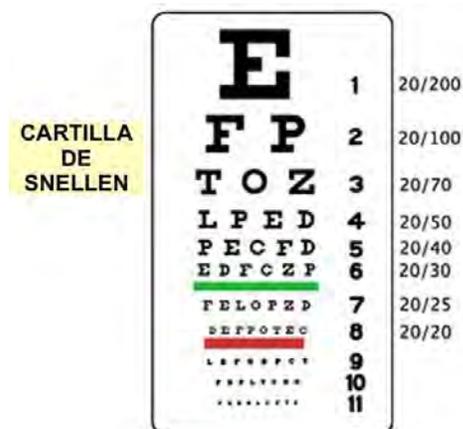


Figura 4.16: Test de agudeza visual dinámica

Test de lectura

Derivado del anterior, pienso que es más cómoda de realizar. Para ello, utilizamos un texto con un tamaño y tipo de letra claramente legible (Times New Roman 12 cpi suele ser suficiente) y que utilice un vocabulario asequible a la mayoría de los pacientes.

El paciente comienza a leer en voz alta, en la línea que le indiquemos. Colocados detrás del paciente, comenzaremos a moverle la cabeza progresivamente más rápido, hasta una frecuencia de 2-3 Hz. Si la estabilidad visual es buena, el paciente continuará leyendo sin problemas. Si la estabilidad visual es deficitaria, el paciente no podrá continuar leyendo. ()

Tanto el test de agudeza visual dinámica como el test de lectura tienen sus limitaciones: dependen de la atención y de la cultura del paciente. Si además usa gafas para leer, pueden tener algún grado de aberración esférica, introduciendo una mayor dificultad para la realización de la prueba.

Test de supresión vestibular

Se realiza de la siguiente manera: con el paciente de pie, le pedimos que estire los brazos al frente, cogiéndose ambas manos y posteriormente que fije la vista en un punto de las manos (p.e. en el dedo pulgar levantado). A continuación ha de realizar un giro de cadera de manera que cabeza y tronco giren hacia uno y otro lado formando un bloque, con la vista siempre fija en el punto anterior. Si el test es normal, los ojos no deben realizar absolutamente ningún movimiento, a pesar de existir un estímulo rotatorio (vestibular) y visual del entorno (optoquinético). Cuando aparezcan movimientos oculares de cualquier tipo durante este test, serán siempre debidos a procesos centrales.

TESTS SIN FIJACION VISUAL

Nistagmo espontáneo sin fijación visual

El significado de este nistagmo es el mismo que el obtenido con fijación visual: Se realiza igual que con fijación visual, pero usando alguno de los métodos de eliminación de la fijación visual: Cerrando los ojos, Gafas de Frenzel, oftalmoscopio y/o videofrenzel.

Nistagmo posicional:

El test de Dix-Hallpike:

Se define nistagmo posicional como aquel nistagmo que aparece al cambiar de posición. Suele tener una cierta latencia de aparición, y se agota a los pocos segundos de provocado. Se inclina al paciente en una camilla, procurando que su cabeza quede fuera de esta, apoyada en nuestra mano, después de 30 segundos lo volvemos a sentar. Esperamos un minuto y repetimos la prueba con la cabeza girada hacia el otro lado. Con este test tratamos de estimular los conductos semicirculares (CSC) posteriores y superiores. Por ello hay que colocar la cabeza en un plano en el cual dichos conductos sufran una estimulación máxima. (Figura 4.17)



Figura 4.17: Maniobra de Dix Hallpike

El test de McClure o roll-test:

La investigamos siguiendo la misma filosofía: moviendo la cabeza en un plano que corresponda al de los CSC horizontales. La maniobra es la siguiente: con el paciente en decúbito supino giramos la cabeza hacia uno y otro lado. Si existe un VPPB del CSC horizontal se producirá un nistagmo. (Figura 4.18)



Figura 4.18: Test de Roll Test

Test de Lucae o signo de la fístula

Si aplicamos una presión desde el CAE, podremos producir un movimiento de endolinfa que excitaría la cúpula, produciéndose, como es natural, un nistagmo. Si existe una fístula del CSC horizontal, al aumentar la presión en conducto auditivo externo debe aparecer un nistagmo dirigido hacia el oído testado. Al disminuir la presión en CAE, el nistagmo se invierte. (Figura 4.19)



Figura 4.19: Signo de la fístula

Nistagmo por hiperventilación

En condiciones normales, un nervio transmite la señal nerviosa al máximo de su capacidad. En caso de hiperventilación, la alcalosis respiratoria que se produce aumenta la disponibilidad de calcio, lo cual, teóricamente, facilita la conducción nerviosa. En caso normal, ese aumento de disponibilidad de calcio no influye para nada, porque el VIII par ya transmite la señal laberíntica al máximo de sus capacidades. Si suponemos la presencia de un neurinoma del VIII par o una placa de esclerosis múltiple, ese aumento de calcio sí aumenta la capacidad de conducción del nervio. Entonces se produce la siguiente situación fisiopatológica: En caso de un neurinoma del VIII par derecho: al ser de crecimiento lento, permite que el SNC se adapte a los cambios en la señal procedente del VIII par derecho. Con la hiperventilación conseguimos que ese nervio transmita más impulsos nerviosos, se interpreta en SNC como una estimulación del laberinto derecho, con lo que se producirá un nistagmo hacia la derecha.

Exploración vestibulo-espinal estáticas:

Test de Romberg: Mantener al paciente en bipedestación con los brazos hacia enfrente y la cabeza ligeramente hacia arriba se le pide cerrar los ojos y procedemos a observar su centro de equilibrio, esta valoración evalúa la propiocepción del paciente.

Test de Romberg sensibilizado: Colocamos al paciente sobre una plataforma con de hule espuma, le pedimos que cruce los brazos y cierre los ojos, estaremos evaluando al sistema vestibular de manera aislada, en este caso en caso de lesión del equilibrio el cuerpo se lateralizara hacia el oído afectado. (Figura 4.20)



Figura 4.20: Romberg sensibilizado con uso de colchon

Tests dinámicos:

Test de Unterberger-Fukuda o test de la marcha simulada: Con los ojos cerrados y brazos extendidos, el paciente tiene que marcar el paso, levantando las rodillas, y procurando no moverse del lugar de inicio. Los parámetros a valorar son: - Angulo de desplazamiento: Ángulo

formado entre la posición inicial y la final. Lo normal es que no debe sobrepasar aproximadamente 45-50 grados.

Test de Babinsky-Weil o WOFEC (Walk On Floor Eyes Closed), o test de la marcha con ojos cerrados: Se trata de hacer caminar al paciente hacia adelante y hacia atrás con los ojos cerrados, procurando que dé al menos 4-5 pasos en cada sentido. Si existe laterotorsión del cuerpo, observaremos que el paciente no sigue una línea recta, sino que va sufriendo diversos tipos de desviaciones, conformando así las marchas en: Estrella, ballesta, abanico y atáxico.

Desviaciones segmentarias. Indices de Bárány: De forma estática, le pedimos al paciente que estire ambos brazos, y los mantenga quietos con los ojos cerrados. Hemos de valorar: - Desviación de los brazos. En caso de desviación, si es uni o bilateral y simetría de la misma.

Conexión cerebelosa: Como ya hemos dicho antes, no valoramos las vías vestibulo-cerebelosas propiamente dichas, sino el cerebelo de forma global, mediante los siguientes tests: Test nariz-rodilla (dismetría), Adiadococinesia, Test de Stewart-Holmes

Migraña vestibular

La migraña es un padecimiento frecuente, caracterizado por episodios de cefalalgia intensa, generalmente unilateral, acompañada de náuseas, vómito, fotofobia, fonofobia y algunas veces precedidos de síntomas neurológicos premonitorios. El tratamiento farmacológico de la migraña puede ser abortivo, encaminado a suprimir el evento agudo de dolor, o profiláctico, para prevenir la presentación de las crisis dolorosas. El tratamiento profiláctico puede ser episódico o crónico; el episódico es usado en pacientes que tienen factores desencadenantes conocidos (como: ejercicio, actividad sexual, menstruación o exposición a ascenso o descenso de altitud), tomando la medicación durante la exposición a estas eventualidades. El tratamiento profiláctico crónico se emplea en el 5 al 10% de los pacientes con migraña severa.^{1,2}

La asociación entre la migraña y el vértigo o bien su presentación individual ya está bien establecida y es común en la población general, se estima que la prevalencia de migraña en la población general es aproximadamente 15% en mujeres y 5% en hombres mientras que la presencia de vértigo es aproximadamente del 10% en mujeres y 4% en hombres.^{3,7,9} Sin embargo la asociación de vértigo y migraña ocurre en 25 – 35% y de estos el 4% corresponde a mujeres y el 1% a hombres, los ataques de vértigo pueden ocurrir durante la cefalea o bien entre las crisis estando ausente dicho síntoma.

Neuhauser et al. Publicaron en el año 2001 los criterios para vértigo migrañoso para ayudar a definir y explicar el origen de esta entidad.⁴ Por otro lado Joseph M. Furman en el 2015 declara que la migraña vestibular es considerada una entidad individual ante la Barany Society y the International Headache Society.⁵ además de describir en estudios epidemiológicos que la migraña vestibular es la causa neurotológica más común que se presenta en centros de atención terciaria destinados exclusivamente a los trastornos de vértigo y problemas de desequilibrio.^{5,6,8,10,11.} (Tabla 4.1)

<i>Criterios diagnóstico modificados de probable y definida migraña vestibular (MV) realizados por: Radtke et al.</i>		
	Definida (MV)	Probable (MV)
A) Al menos dos ataques de vértigo	Si	Si
B) Historia reciente de migraña con o sin aura de acuerdo a la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD)	Si	B o C
C) Síntomas migrañosos relacionados durante al menos dos ataques de vértigo	Si	
D) Sin evidencia de alguna otra causa de vértigo central o periférica	Si	Si

Tabla 4.1: Criterios diagnóstico para: Probable y definida migraña vestibular.

Con lo establecido anteriormente se sabe que el manejo terapéutico no está bien esclarecido ya que como lo citan Mark Obermann y Michael Strupp la migraña vestibular sigue siendo desconocida y frecuentemente subdiagnosticada (Tabla 4.2), los ensayos clínicos en migraña vestibular son escasos por lo que el tratamiento actual se base en las recomendaciones hechas para el tratamiento de migraña con o sin aura.^{12,13}

Acute treatment	Dosage	Trial (Reference)
Zolmitriptan	2.5 mg oral	Randomized controlled trial (RCT) (29)
Rizatriptan	10 mg oral	RCT, motion sickness (30)
PROPHYLACTIC TREATMENT		
Metoprolol	150 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	100–200 mg oral	Retrospective cohort analysis (33)
Propranolol	160 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	40–160 mg oral	Retrospective cohort analysis (32, 33)
Valproic acid	600 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	600 mg oral	Cohort study, vestibulo-ocular reflex (34)
Topiramate	50 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	50–100 mg oral	Open-label, chart review (44)
Butterbur extract	50 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)

Lamotrigine	75 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	100 mg oral	Retrospective, open-label (41)
Amitriptyline	100 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	10 mg oral	Retrospective cohort analysis (33)
Nortriptyline	25–75 mg oral	Open-label, chart review (44)
Flunarizine	5 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
	5–10 mg oral	Retrospective, open-label (33)
	5–10 mg	Open-label, post-marketing (36, 37)
Magnesium	400 mg oral	Retrospective cohort analysis (31)
Clonazepam	0,25–1 mg oral	Retrospective cohort analysis (33)
Cinnarizine	375–75 mg oral	Retrospective, open-label (35)
NON-MEDICAL TREATMENT		
Vestibular rehabilitation exercises	5 therapy sessions over 9 weeks	Uncontrolled, observational trial (43)
Caffeine cessation	4–6 weeks	Retrospective, observational trial (44)

Tabla 4.2: Principales estudios sobre la evidencia en el tratamiento de migraña vestibular.^{12,13}

Estudios observacionales y en reporte de casos como en el encontrado en [Maione, 2006] usaron un betabloqueante (Propranolol o metoprolol) seguido de flunarizina, clonazepam y finalmente amitriptilina, en sus reportes mostraron alivio sustancial para los síntomas vestibulares y el dolores de cabeza. En otro estudio [Reploeg y Goebel, 2002] se usaron medidas dietéticas seguida de nortriptilina y atenolol. Solo la dieta ayudó a 13 de 81 pacientes, la dieta más un antidepresivo ayudado a 24 de 31 y la dieta con un antidepresivo y un betabloqueante (Atenolol) ayudó a 21 de 37. En un estudio retrospectivo de 100 pacientes [Baier et al. 2009], 26 pacientes recibieron tratamiento no farmacológico y 74 betabloqueantes (Propranolol o metoprolol), anticonvulsivos (ácido valproico, topiramato o lamotrigina). El estudio informó una reducción de la frecuencia, duración y severidad de ataques vestibulares, así como dolores de cabeza, el efecto fue más marcada para el grupo de tratamiento farmacológico. En un estudio con el uso de 100 mg de topiramato en 10 pacientes se observó una remisión de los síntomas en un periodo de 9 meses [Carmona y Settecase, 2005]. Otro estudio retrospectivo de 19 pacientes tratados con lamotrigina 25 mg por 2 semanas, posteriormente 50 mg de 2 semanas, para llegar a una dosis de 100 mg mostraron una reducción significativa en el vértigo, pero no en dolor de cabeza frecuencia [Bisdorff, 2004]. Con lo anterior podemos establecer que los estudios con alta evidencia científica como los ensayos clínicos controlados no están rigurosamente sometidos en esta entidad por lo que es prescindible la aplicación del mismo y normar conducta en base a los resultados.^{14,15}

En una búsqueda en Clinicaltrials.gov los ensayos clínicos actuales en el tratamiento de migraña vestibular se encontraron los siguientes datos: Michael Strupp compara el efecto del

Metoprolol Vs Placebo encontrando diferencia significativa y sugiriendo a dicho fármaco como medicamento de primera línea en el tratamiento de migraña vestibular, otros investigadores como Furman et al; trabajan en el Motion Sicknes realizando primeramente un estudio piloto y después un ensayo clínico con el uso de Rizatriptan Vas placebo encontrando una mejor tolerancia al movimiento con el uso del fármaco; existen estudios Realizado en la Universidad de San Francisco, San Louis, Turquía y en la Clínica Mayo de los cuales se encuentran en la etapa de reclutamiento de pacientes y los resultados aún no son concluyentes. (Tabla 4.3)

Título	Tx	Metodología	Herramienta Dx	Resultados
Anthony Mikulec Saint Louis University: "Trial of Nortriptyline and Topiramate in the Initial Treatment of Vestibular Migraine".	2,3 y 4 Meses Nortriptilina Topiramato	N = 90 Ensayo clínico Cruzado Z test de dos colas Alfa 0.05 Poder 80%	Specific Quality of Life (MSQ) Dizziness Handicap Inventory (DHI) C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) and the MoSQ (Motion Sensitivity Questionnaire).	60% efectividad con Nortriptilina Vs 30% Efectividad con Topiramato
Robert W. Baloh, University of California, Los Angeles "Rizatriptan for Episodic Dizziness in Vestibular Migraine"	Rizatriptan Placebo	Ensayo clínico Randomizado Evaluación en paralelo Doble ciego	All participants must complete questionnaires on dizziness, headache symptoms, general health and well-being, mental health	Reclutamiento de pacientes
Haseki Training and Research Hospita Turkey: " Comparison of Propranolol and Venlafaxine in Treatment of Vestibular Migraine"	1, 3 y 4 Meses Propranolol 40 a 160 mg Venlafaxine: 37.5 a 75 mg a 150 mg	N = 73 the intention-to-treat (ITT)	Dizziness Handicap Inventory (DHI) Number of vertiginous attack of last month Visual analogue scale (VAS) Reported dizziness related Quality of Life (QOL). Beck Anxiety Inventory (BAI) Beck Depression Inventory (BDI)	<i>Estudio completo aún no publicado</i>
Jeffrey P. Staab, Mayo Clinic: Verapamil vs. Sertraline for Vestibular Migraine &	<u>14 Semanas</u>	N = 32 prospective, randomized, double-blind, parallel group,	Migraine Disability Assessment (MIDAS) Dizziness Handicap Inventory (DHI)	<i>No Publicado</i>

Chronic Subjective Dizziness This study has been completed		pharmacologic dissection trial	Migraine-Specific Quality of Life (MSQ) Patient Health Questionnaire (PHQ-9) Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7)	
Joseph Furman, University of Pittsburgh "Does a Migraine Medication Decrease Rotational Motion Sickness in People Suffering From Migraines?"	Rizatriptan 10 mg Placebo	N = 36 Ensayo clínico Cruzado Z test de dos colas Alfa 0.05 Poder 80%	Undergoing sinusoidal-earth-vertical earth axis rotation in darkness at 0.05 Hz	<u>Rizatriptan</u> <u>PILOTO</u>
Lawrence R Lustig, M.D University of California, San Francisco: "Is Topiramate Effective in Treating Dizziness in Patient's With Migraine-Associated Dizziness"	Topiramato 50 a 100 mg Lactulosa	N = 0	DHI	Este estudio se retiró antes de la inscripción del proyecto
Prof Michael Strupp/Ludwig Maximilians University of Munich: Prophylactic treatment of vestibular migraine with metoprolol	Metoprolol 95 mg Placebo 3 A 9 meses	N = 260 Ensayo Clínico Randomizado	Numero e intensidad de frecuencias de las crisis	<u>Metoprolol</u>

Tabla 4.3: Proyectos inscritos en Clinicaltrial.gov 2015

Con lo anterior uno de los medicamentos a utilizar en este protocolo es el Ácido valproico, estudios realizados como el de Sorensen en 1988, publicó un estudio donde evaluó a 22 pacientes, en el que utilizó valproato de sodio a dosis de 1,200 mg diarios, dividido en dos dosis y ajustando la medicación hasta llegar a un nivel de concentración de alrededor de 700 mmol/L en plasma, con una duración media de seguimiento de 6.5 meses y observó que el ácido valproico tuvo efecto notable como profiláctico de la migraña.²⁶ Otros estudios reportaron resultados similares, utilizando valproato de sodio, con reducción en la frecuencia de las crisis de cefalalgia en proporción mayor o igual al 50% y concentraciones en sangre de

66 mg/mL. Dávila y Ramos realizaron en 1995 un estudio abierto en pacientes migrañosos con y sin aura en el que se obtuvo disminución en la frecuencia de los episodios dolorosos mayor del 50% en 73% de los sujetos incluidos.²⁷

La experiencia en el Hospital General de México se encuentra en un artículo publicado por Ramos-Ramírez et al, en donde evalúan el tratamiento profiláctico de la migraña concluyen que el Ácido valproico disminuye significativamente la frecuencia de los episodios de migraña así como la duración de las crisis, además hacen una recomendación en donde sugieren que el fármaco con tabletas de liberación prolongada permite mantener más estables los niveles del medicamento del medicamento.

Lo anterior permite formar bases sólidas y científicas para poder llevar a cabo el presente protocolo que se describe a continuación.

➤ **Planteamiento del problema**

Actualmente la migraña vestibular es una entidad claramente definida dentro de la Sociedad Internacional de Cefaleas y la Sociedad de Barany, debido a la presencia de síntomas vestibulares esta entidad genera confusión al momento del diagnóstico y tratamiento sin embargo, a pesar de ser uno de los diagnósticos más frecuentes en la consulta diaria y tener una alteración de origen central la práctica clínica terapéutica utiliza fármacos que actúan a nivel del oído interno, medicamentos tradicionales en base a las guías clínicas para cefalea y otros estudios de origen observacional.

➤ **Justificación**

No hay suficiente evidencia científica hasta el momento (Ensayos clínicos) que evalúen la eficacia del tratamiento profiláctico para el control a largo plazo en migraña vestibular con el uso de Ácido Valpróico ya que su tratamiento actual es en base a las recomendaciones realizados en: Reporte de casos, estudios retrospectivos, Cohorte y estudios abiertos; Debido a que existen pocos estudios sobre el manejo de dicha entidad se necesitan ensayos clínicos especializados en migraña vestibular.

➤ **Pregunta de investigación**

¿Es que la administración profiláctica de Ácido Valpróico en pacientes con diagnóstico de migraña vestibular puede disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas vestibulares?

➤ Hipótesis

Si los pacientes con diagnóstico de migraña vestibular presentan como síntoma principal vértigo y mareo debido a: 1) Activación patológica de los sensores del equilibrio como núcleos vestibulares y células ciliadas de maculas y ámpulas y 2) Una desaferentación de la señalización en dichas vías generando afección en la calidad de vida, con la administración de un tratamiento neuromodulador del tipo Ac. Valpróico como estabilizador de la membrana celular al evaluar su eficacia.

Entonces al realizar un estudio piloto con 20 pacientes divididos en tres grupos: 1) ácido valproico 250 mg/24 horas 2) ácido valpróico 500 mg/24 horas y 3) Placebo en pacientes con diagnóstico de Migraña vestibular se cuantificará una disminución en el número de crisis: Vértigo, mareo y cinetosis, cuantificado mediante una diferencia de medias con un análisis de la varianza al 1, 2 y 3 meses obteniendo un estadístico f (eta cuadrada) de 0.3 y con un modelo de regresión de Poisson encontrando un tamaño de efecto una OR menor a 1, diferenciando el grado de discapacidad físico mental y emocional mediante el Dizziness Handicap Inventory encontrando una diferencia de proporciones con un test de χ^2

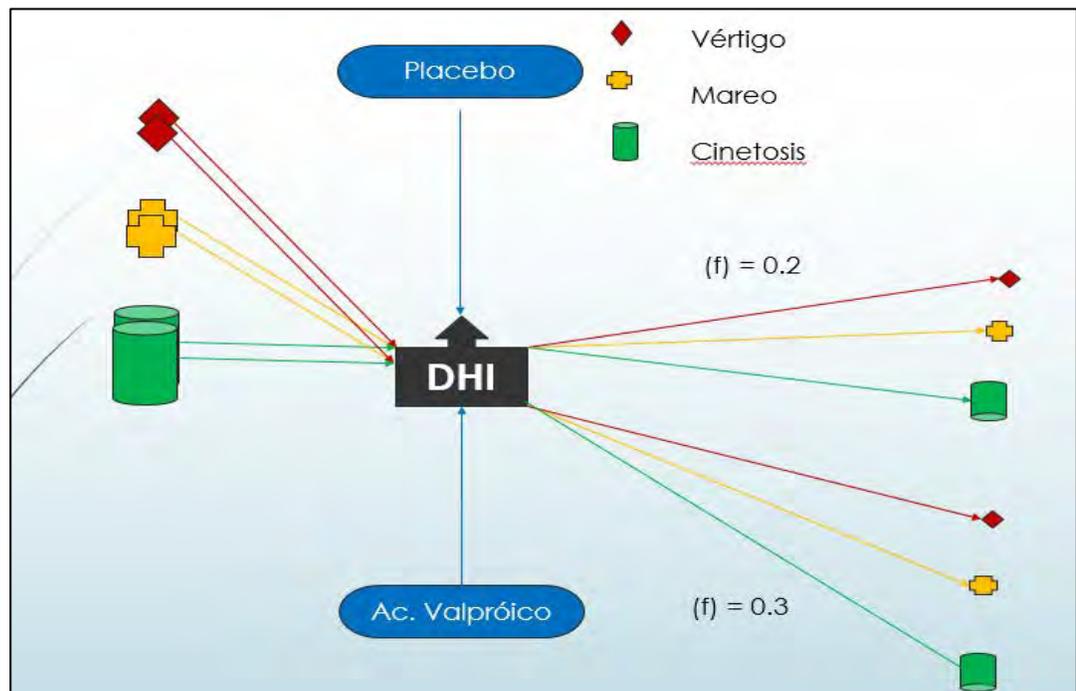


Figura 8.1: Esquema “hipótesis de trabajo” para la realización de simulación matemática

Objetivos

General:

1. Valorar la eficacia del uso de Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico de los síntomas causado por Migraña Vestibular.

Específico:

1. Comprobar una mejoría clínica respecto a los síntomas de: Vértigo, mareo y cinetosis.
2. Determinar la mejor dosis terapéutica.
3. Evaluar el grado de impacto: Físico, funcional y emocional del paciente.
4. Describir las alteraciones oculomotoras y la función del reflejo vestíbulo ocular de los sujetos de investigación.

➤ Metodología

- **Población y muestra:**

Se seleccionaron 20 pacientes en total, se hicieron dos grupos: El primer grupo se dividió en dos brazos, A) Ácido Valpróico 250 mg c/24 horas y B) Ácido Valpróico 500 mg c/24 horas. El segundo grupo correspondió a tratamiento a base de placebo.

- **Criterios:**

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes hombres y mujeres con diagnosticados de migraña vestibular que cumplen los criterios de probable y definida de la Barany Society + International Headache Association
2. Edad entre 18 a 60 años.
3. Pacientes sin tratamiento efectivo para MV.
4. Pacientes con tratamiento previo suspendido al menos 2 semanas antes.
5. Pacientes que vivan en el DF.
6. Pacientes con firma de consentimiento informado.
7. Buen apego al tratamiento médico.
8. Mujeres en edad fértil con uso de método anticonceptivo.

Criterios de exclusión:

1. Previo uso de Ac. Valpróico.
2. Pacientes alérgicos al tratamiento médico
3. Pacientes con cefalea secundaria.
4. Pacientes con polifarmacia. (2 semanas)
5. Pacientes embarazadas.
6. Pacientes con patología vestibular: Periférica, central concomitante valorado por el medico investigador.
7. Pacientes con algún padecimiento otológico como: Otitis o perforación timpánica.
8. Pacientes con enfermedad seria incapacitante capaz de confundir la valoración del tratamiento (Cáncer o inmunodeprimidos)

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con retiro del consentimiento informado.
2. Pacientes que no tengan apego al tratamiento médico.
3. Pacientes que durante el estudio desarrollen algún problema vestibular o elevación de enzimas hepáticas.
4. Pacientes que no cumplieron el tiempo de tratamiento estipulado

- **Variables:**

<u>Independientes:</u>	Definición	Categorización	Medición	Análisis Estadístico
Ac. Valpróico	Medicamento antidepresivo de la clase de tricíclicos	Cuantitativas Continuas	mg	T. student
<u>Dependientes:</u>				
Dizziness Handicap Inventory	Cuestionario diseñado para evaluar el impacto del vértigo en la vida diaria.	Semicuantitativa	U 0- 100	T. student
Escala Visual Análoga del dolor	Escala de medición del dolor entrevista medico paciente.	Cualitativa Ordinal	U 0-10	Wilcoxon
Frec_vértigo	Sensación ilusoria de movimiento debido a una alteración en las vías vestibulares	Cualitativa Ordinal	U 0 - 100	T. Student
Fre_Cinetosis	Hipersensibilidad al movimiento debido a un desacoplamiento en la aferentación visual y espacial	Cualitativa Ordinal	U 0 - 100	T. Student
Frecuencia_mareo	Sensación ilusoria de movimiento	Cuantitativa Discreta	U 0 - 100	T. Student

- **Procedimientos:**

1. Se hizo una primera valoración y referencia de los pacientes candidatos para participar en el proyecto con diagnóstico de migraña vestibular por parte de los servicio de: Neurología y Otorrinolaringología dentro de las instalaciones del

Hospital General de México (HGM) de acuerdo a los criterios internacionales de la Barany Society y la International Headache Association.

2. El investigador principal realizó historia clínica y confirmó el diagnóstico de migraña vestibular, se obtuvo datos sobre el número y frecuencia de los episodios de vértigo así como la intensidad de las cefaleas medida mediante una escala visual análoga, además de datos demográficos como: Edad, sexo, etnia, tratamiento previo, tipo de movimientos oculares, peso, índice de masa corporal (IMC) y tiempo previo de migraña. Se aplicó el cuestionario Dizziness Handicap Inventory (Validad al español) al inicio del tratamiento y se descartó concomitancia de alguna otra patología vestibular central o periférica (Figura 10.4.3). En casos especiales se realizó: Audiometría, timpanometría, impedanciometría, test clínico de HINTs, valoración de movimientos oculomotores con uso de Video Frenzel (Figura 10.4.1), test de impulso cefálico video asistido y solo aquellos caso en donde halla duda del diagnóstico se realizó estudio de imagen: Tomografía simple de cráneo y resonancia magnética.



Figura 10.4.1: Representación esquemática de la aplicación clínica de video Frenzel

3. De acuerdo al cálculo de tamaño de muestra realizado mediante el programa de G-Power para comparación de medias mediante un test de ANOVA (f) con muestras repetidas se realizaron dos grupos, cada uno de 10 pacientes; se inició

tratamiento de la siguiente manera: Grupo 1 brazo A = Ácido Valproico 250 mg y brazo B = Ácido Valproico 500 mg Grupo 2 se manejó tratamiento con placebo.

4. Para los sujetos con tratamiento previo, se suspendió el fármaco dos semanas previas al ingreso del proyecto.
5. La aleatorizada del medicamento se realizó con el programa estadístico Epidat y el doble cegamiento fue por parte del sujeto de investigación y el evaluador (Investigador principal), se solicitó estudios de laboratorio: Biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, niveles de Ácido Valpróico y para las pacientes del sexo femenino en edad fértil prueba de embarazo.
6. La dosis del medicamento fue fija durante los primeros tres meses, en el cuarto mes se realizó cruzamiento de los fármacos con dos semanas de descanso en el sujeto de investigación (Figura 10.4.2).
7. Se evaluó a los sujetos de investigación al: 1, 2, 3 y 4 mes posteriores al inicio del tratamiento haciendo recopilación de datos, análisis estadístico, resultados discusión y conclusiones.

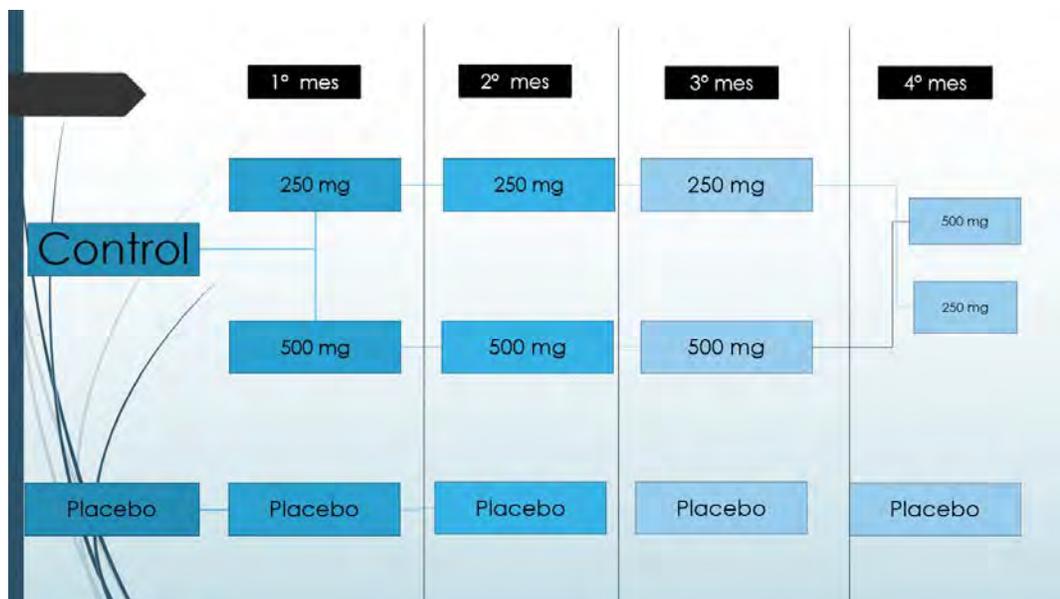


Figura 10.4.2: Esquema de trabajo en los sujetos de investigación

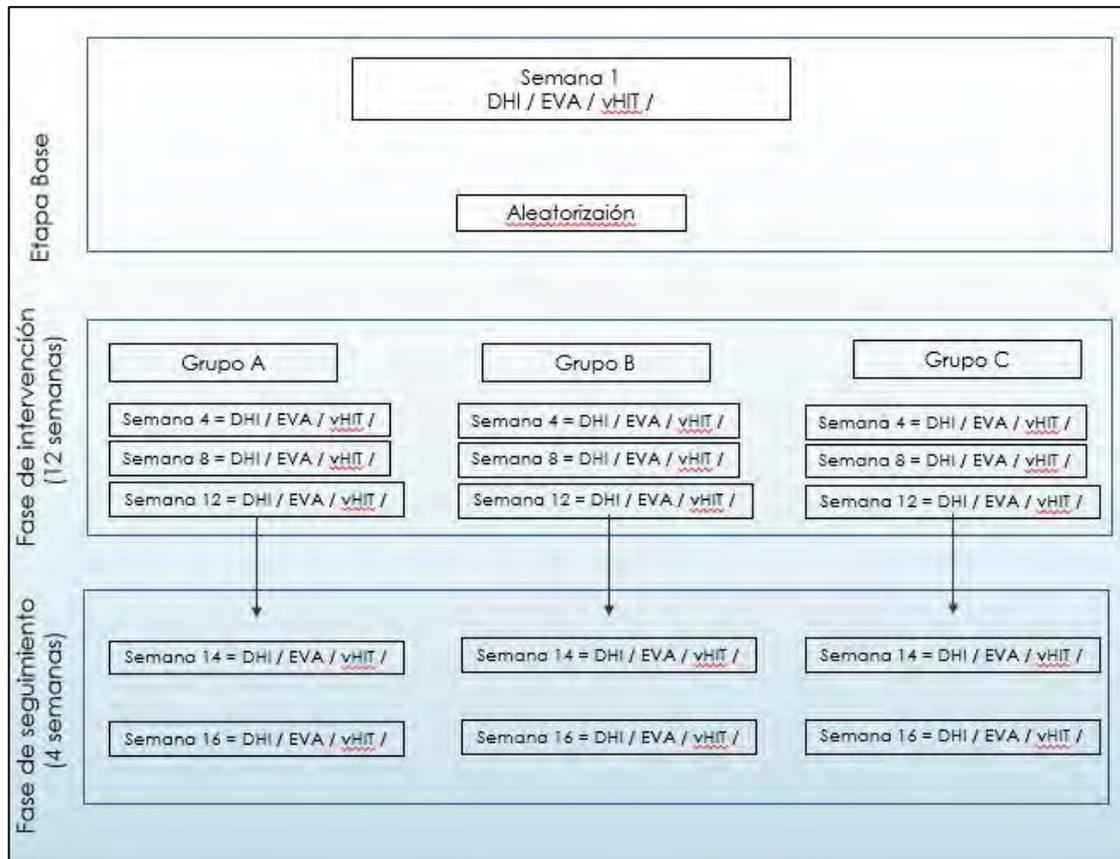


Figura 10.4.3: Diagrama de flujo del tipo de evaluación en los sujetos de investigación

- **Análisis estadístico:**

Se utilizará estadística descriptiva como medias, rangos, porcentajes y desviación estándar para variables continuas y categóricas.

La estadística analítica se realizará para variables cuantitativas con T-student, para variables ordinales y dicotómicas test de Wilcoxon–Mann–Whitney y χ^2 , respectivamente.

Para la diferencia de medias entre: Vértigo, cinetosis, mareo y número de días con tratamiento agudo se realizará un análisis de la Varianza para muestras repetidas.

La presencia de eventos raros como el caso de: Vértigo y cinetosis se analizará con regresión de Poisson teniendo como unidad de medida: Evento/Tiempo, además, se hará una diferencia de comparación de grupo entre las variables demográficas y la presencia de eventos raros mediante el programa estadístico STATA.

En todos los casos se considerará un poder (beta) de 80%, un nivel de significancia del 5%.

- **Aspectos éticos y de bioseguridad:**

El presente protocolo se encuentra apegada de acuerdo al reglamento General de Salud en Materia de investigación para la Salud. Título II Capítulos 1, 3-5.

- **Relevancia y expectativas**

Este estudio tiene la relevancia de ser uno de los pocos ensayos clínicos en el tratamiento de migraña vestibular en base a la información recabada en ClinicalTrials.gov por lo que pretende ser una publicación en revista indexada además de proveer información con suficiente valor estadístico para su posterior uso en estudio de meta-análisis.

- **Recursos disponibles**

Humanos: 2 médicos

Financieros: Propios

- **Recursos solicitados al Hospital General de México:**

- 20 estudios de: Biometría hemática / Química sanguínea. / Examen General de Orina, Pruebas de Funcionamiento Hepático. / Niveles de Ácido Valpróico.

➤ Resultados

Se evaluó a 72 pacientes de los cuales 20 cumplían criterios de inclusión, se dividieron en 2 grupos donde no se presentaron pérdidas durante el desarrollo del proyecto, las características demográficas incluyendo maniobras basales y confusoras del presente estudio de investigación se analizan para las variables de distribución normal con media, desviación estándar y test de ANOVA de un factor, para las variables de distribución libre: mediana, rango intercuartil (25 - 75) y el valor estadístico mediante test de Kruskal Wallis y χ^2 (Figura 11.1).

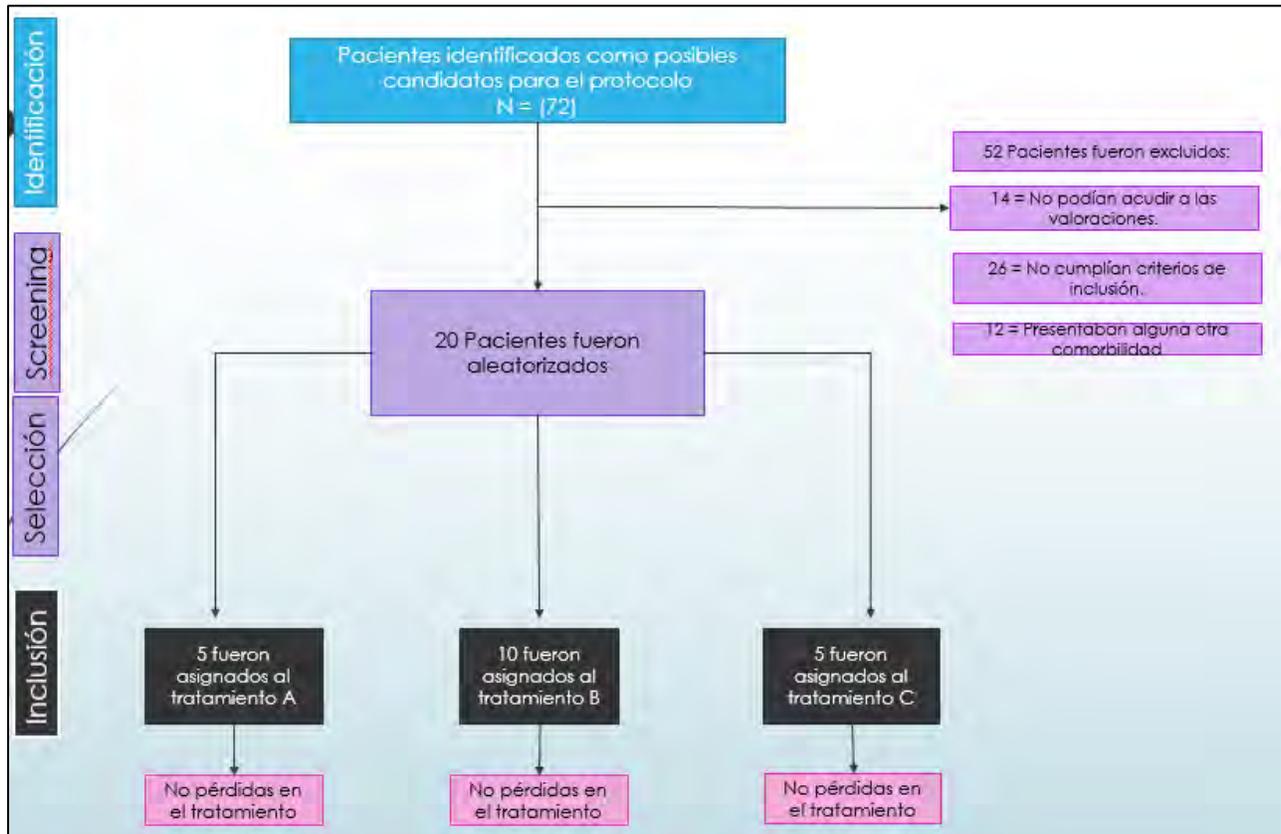


Figura 11.1: Número de pacientes que ingresan al proyecto de investigación

En el presente estudio de investigación no hubo necesidad de sustituir valores inconclusos, (Tabla 11.1) se muestran los datos demográficos y las maniobras basales.

Tabla 11.1: Datos demográficos

	Global (N = 20)	Grupo A 250 mg (N = 5)	Grupo B Placebo (N = 10)	Grupo C 500 mg (N = 5)	P
Edad	*39.9 (± 8.8)	**32 (28.5 – 46)	**41.5 (36.6 - 50)	**35 (29.5 – 44.5)	p = 0.133 ^a
<u>Género</u>	18 (90)	5 (100)	9 (90)	4 (80)	p = 0.574 ^b
Femenino n (%)					
** Tiempo de migraña (años)	1 (0 - 11)	3 (1 – 10.5)	0 (0 – 28.5)	2 (0- 8)	P = 0.621 ^c
**Tiemp_Evol (años)	2 (1 – 2.3)	1 (.9 – 3.2)	2 (.7 – 2)	2 (1.5 - 7)	p = 0.326 ^c
** Peso	58 (52.7 – 69)	55 (51 - 67)	61 (54 – 72.5)	57 (48 - 78)	p = 0.640 ^c
** Talla	152.5 (149 - 162)	153 (149 - 163)	149.5 (146 – 158.7)	149 (146 - 158)	p = 0.587 ^c
*IMC	25.35 (± 3.76)	24 (± 4.1)	26.9 (± 3.5)	23.6 (± 3.2)	p = 0.184 ^a
**Tiempo_dolor_meses	12 (4 - 24)	24 (2 - 39)	12 (2 – 60)	12 (7 - 20)	p = 0.93 ^c
Diagnóstico Final					
Definida M.V n (%)	9 (45)	2 (40)	6 (60)	1 (20)	p = 0.265 ^b
Posible M.V. n (%)	11 (24)	0 (0)	4 (40)	3 (60)	

a : Valor estadístico obtenido mediante test de ANOVA / b : Valor estadístico obtenido mediante test de Chi²

c : Valor estadístico obtenido mediante test de Kruskal Wallis / *Media y desviación estándar / **Mediana y rango intercuartil
M.V = Migraña Vestibular

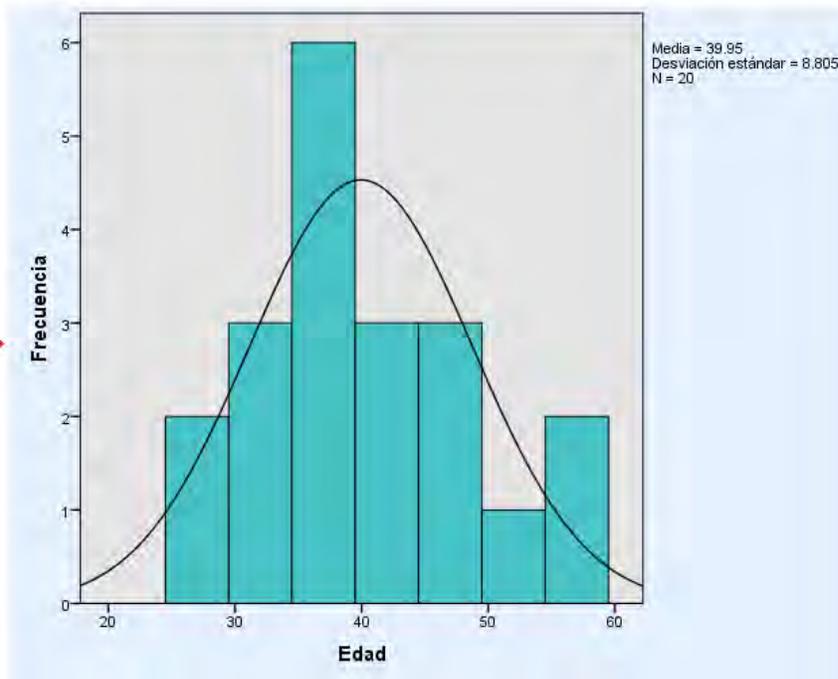
La media de edad para el grupo de investigación fue de 40 años ± 9 (Gráfica 11.1), para el género: 90% (18) correspondieron al sexo femenino (Gráfica 11.2), el tiempo de evolución en años obtuvo mediana de 1 año y rango de 0 a 11 años.

Tabla 11.2: Estudios de laboratorio

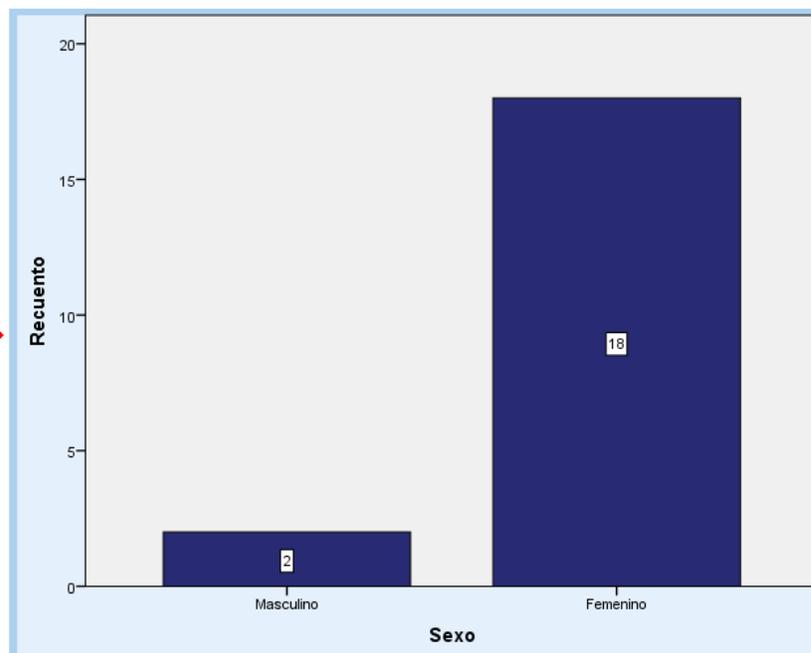
Variables De laboratorio	Global (N = 20)	Grupo A (N = 5)	Grupo B (N = 10)	Grupo C (N = 5)	p
* AVP mg/dl	4 (0 – 15)	10 (9 – 13)	0 (0 – 0)	21 (17– 26)	p = 0.001 ^a
** Hb	14 (± 1.1)	13.8 (± 1.1)	13.9 (± 1.2)	14.5 (± .9)	p = 0.62 ^c
* Hto	43 (41 - 45)	44 (42 – 45)	43 (41 – 44)	44 (42 – 45)	p = 0.691 ^a
** Lt	5.8 (± 1.2)	5.2 (± 1.0)	6 (± 1.3)	5.9 (± 1.5)	p = 0.482 ^c
* Plaquetas	243 (206 – 320)	230 (184 – 322)	270 (193 – 329)	230 (180 – 314)	p = 0.962 ^a
*Glucosa	94 (89 – 102)	91 (88 – 98)	100 (91 – 105)	93 (89 – 104)	p = 0.486 ^a
* Urea	17 (16 – 25)	17 (15 – 25)	17 (15 – 25)	17 (16 – 25)	p = 0.075 ^a
* Creatinina	.95 (.83 – 1.18)	1 (.8 – 1.15)	1 (.78 – 1.2)	.9 (.8 – 1.15)	p = 0.984 ^a
*** Color Amarillo n (%) Amarillo obscuro n (%) Ambar n (%)	13 (65) 4 (20) 3 (15)	3 (60) 1 (20) 1 (20)	7 (70) 2 (20) 1 (10)	3 (60) 1 (20) 1 (20)	p = 0.982 ^b
*** Aspecto Transparente Suigéneris	16 (80) 4 (20)	4 (80) 1 (20)	8 (80) 2 (20)	4 (80) 1 (20)	p = 0.960 ^b
* pH	5.3 (5.3 – 6)	5.5 (5.3 – 6)	5.3 (5.3 – 6)	5.5 (5.3 – 5.7)	p = 0.664 ^a
* B.T	1.2 (.9 – 1.3)	1.2 (.9 – 1.3)	1.2 (.9 – 1.3)	.9 (.8 – 1.2)	p = 0.66 ^a
** Proteínas	7.8 (± 1.0)	7.1 (± .6)	7.9 (± 1.1)	8.1 (± .8)	p = 0.233 ^c
** TGO	23.2 (± 8.7)	20 (± 12.7)	23 (± 8.07)	25 (± 6.4)	p = 0.650 ^c
* TGP	20 (16 – 25)	25 (15 – 32)	20 (15 – 25)	25 (18 – 30)	p = 0.460 ^a
** GGT	27.5 (± 10.5)	29 (± 15.8)	24.3 (± 7.4)	32.6 (± 9.3)	p = 0.344 ^a
Fosfatasa Alcalina	20 (17 – 33)	20 (18 – 45)	19 (16 – 22)	22 (16 – 48)	p = 0.643 ^a

a : Valor estadístico obtenido mediante test de Kruskal Wallis / b : Valor estadístico obtenido mediante test de Chi² / c : Valor estadístico obtenido mediante test de ANOVA de un factor. * Mediana y rango intercuartil / ** Media y Desviación estándar/ ***Porcentajes

Gráfica 11.1: Distribución de frecuencias por edad en el grupo de investigación

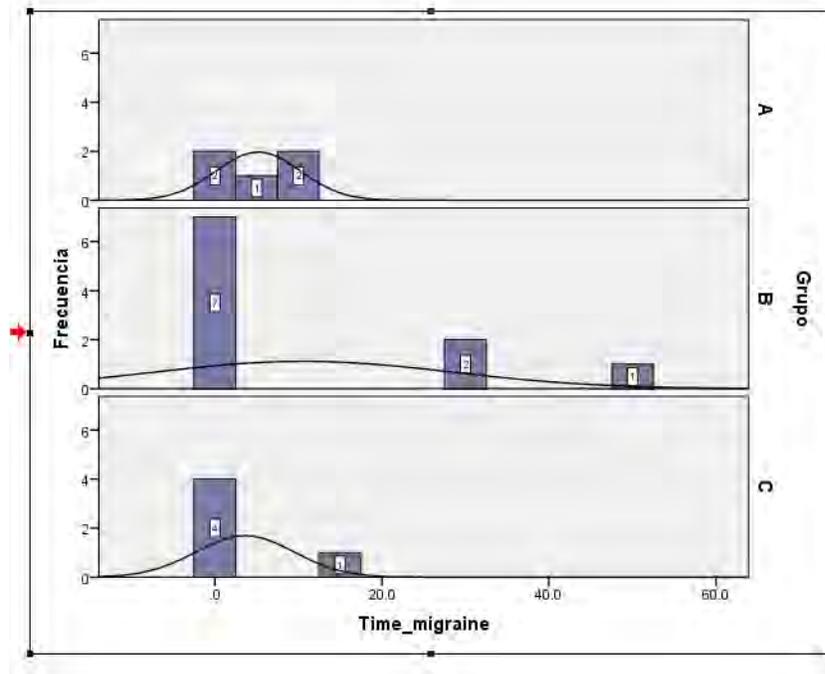


Gráfica 11.2: Distribución de frecuencias por género en el grupo de investigación

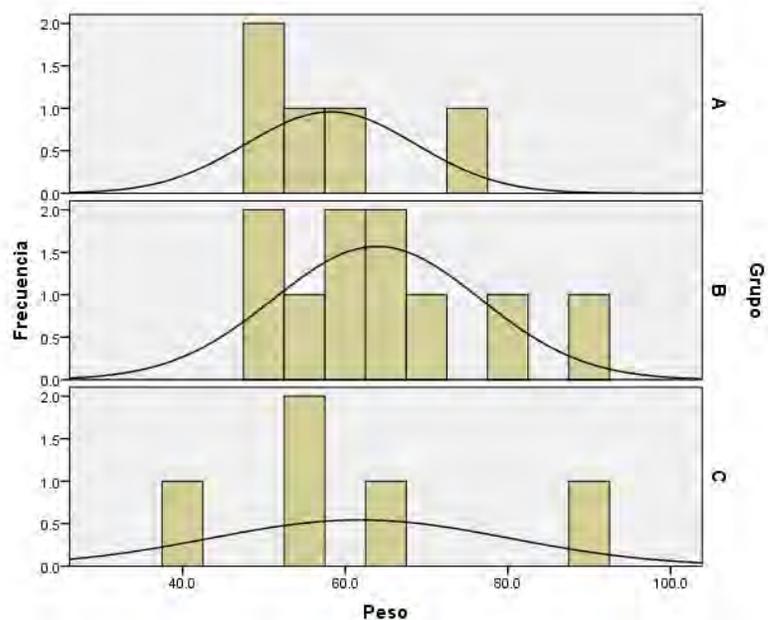


Para la variable peso la mediana fue de 58 kilogramos con un rango de 52 a 69 Kilos, la talla en centímetros tuvo una mediana de 152 cm con un rango de 149 a 162 cm, el Índice de Masa Corporal media de 25 ± 4 , finalmente el tiempo de dolor en meses del grupo de investigación tuvo una mediana de 12 meses con un rango de 4 a 24 (Gráfica 11.3 - 11.6).

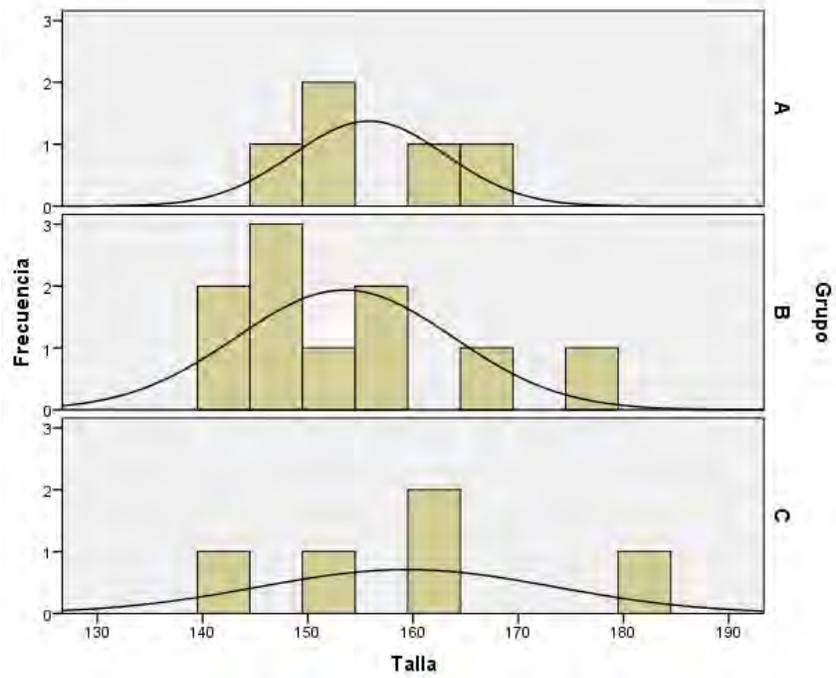
Gráfica 11.3: Tiempo de antecedente de migraña entre los grupos de investigación



Gráfica 11.4: Distribución del peso entre los grupos de investigación.



Grafica 11.5: Distribución de la talla entre los grupos de investigación.



Grafica 11.6: Distribución de IMC entre los grupos de investigación.

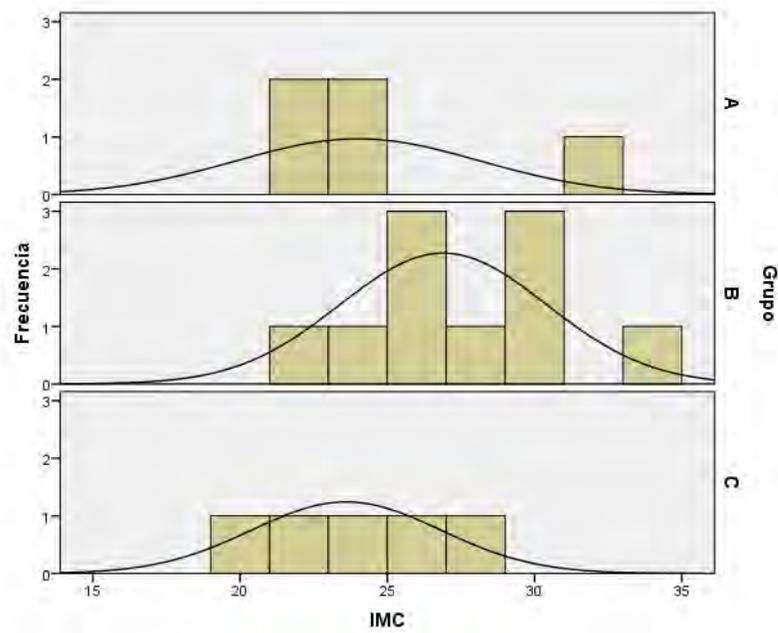


Tabla 11.3 muestran maniobras periféricas, respecto a la procedencia del grupo de investigación el 13% (5) corresponden a la Ciudad de México, el **13% (11) Estado de México**, el 5% (2) Oaxaca, 3% (1) Veracruz, 3% (1) Puebla.

Tabla 11.3: Variables confusoras

Variables confusoras	Global (N = 20)	Grupo A (N = 5)	Grupo B (N = 10)	Grupo C (N = 5)	p
*Procedencia					
1 n (%)	5 (13.5)	1 (20)	3 (30)	1 (20)	p = 0.645 ^b
2 n (%)	11 (29.7)	4 (80)	5 (50)	4 (80)	
3 n (%)	2 (5.4)		1 (50)		
4 n (%)	1 (2.7)		1 (20)		
5 n (%)	2 (2.7)				
** Tratamiento previo					
0 n (%)	3 (15)			3 (60)	p = 0.059 ^b
1 n (%)	2 (10)		1 (10)	1 (20)	
2 n (%)	5 (25)	1 (20)	4 (40)		
3 n (%)	2 (10)	2 (40)			
4 n (%)	3 (15)	1 (20)	2 (20)		
5 n (%)	1 (5)			1 (20)	
6 n (%)	1 (5)		1 (10)		
7 n (%)	1 (5)		1 (10)		
8 n (%)	1 (5)	1 (20)			
9 n (%)	1 (5)		1 (10)		
Movimientos oculares					
No n (%)	13 (65)	4 (80)	7 (70)	2 (40)	p = 0.372 ^b
Si n (%)	7 (35)	1 (20)	3 (30)	3 (60)	
Tx_agudo = Si n (%)	20 (100)	5 (100)	10 (100)	5 (100)	p = 1.0 ^b

a : Valor estadístico obtenido mediante test de Kruskal Wallis / b : Valor estadístico obtenido mediante test de Chi²

c : Valor estadístico obtenido mediante test de ANOVA / *Mediana y rango intercuartil / **Porcentaje / Media y DE.

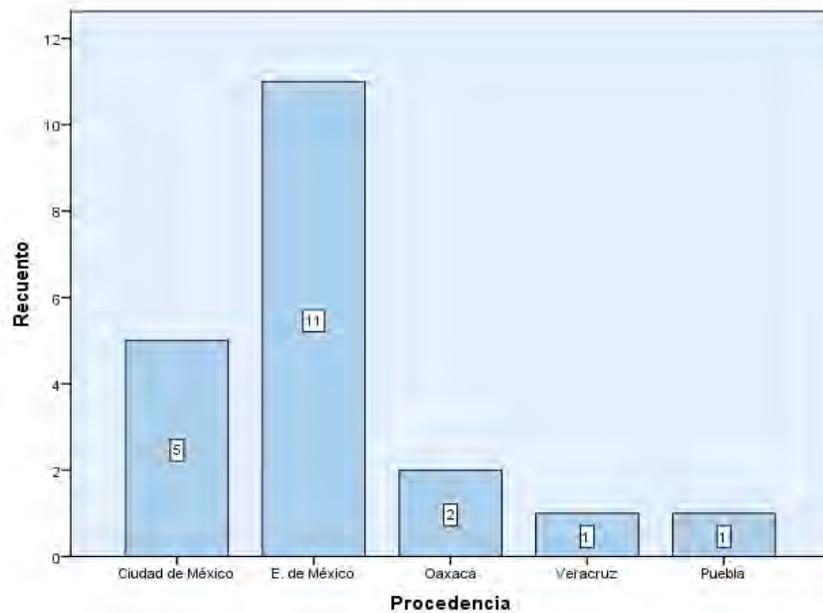
*Procedencia: 1: C.D de México, 2: E. de México, 3: Oaxaca, 4: Veracruz.

** Tratamiento previo: 0: Ninguno, 1: Cinarizina, 2: Difenedol, 3: Flunarizina, 4: Paracetamol, 5: Metocarbamol, 6: Diclofenaco, 7: Fluoxetina, 8: Ibuprofeno y 9: Topiramato

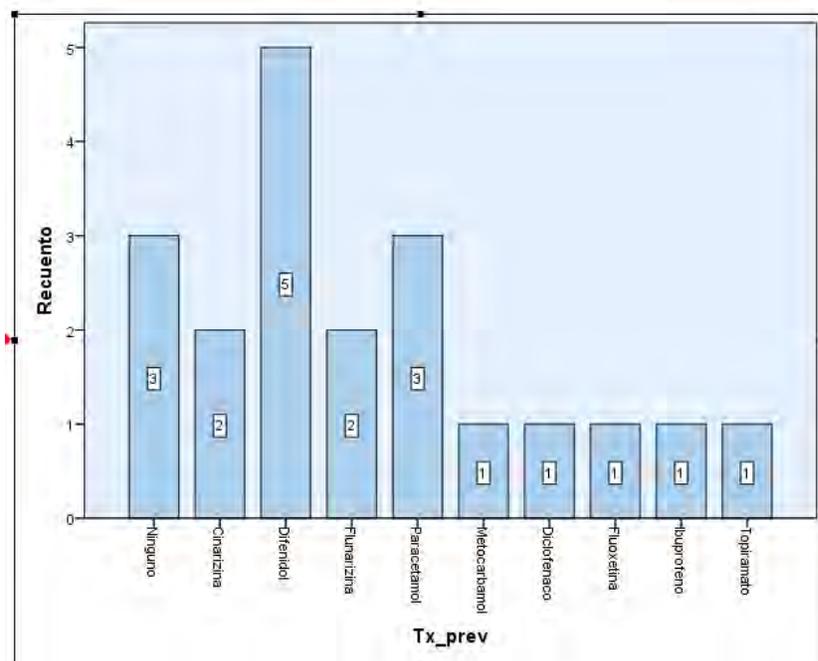
Respecto al tratamiento previo: El 15% (3) No recibió tratamiento previo, el 10% (2) Cinarizina, el 25% (5) Difenedol, 10% (2) Flunarizina, 15% (3) Paracetamol, 5% (1) Metocarbamol, 5% (1) Diclofenaco, 5% (1) Fluoxetina, 5% (1) Ibuprofeno y 5% (1) Topiramato. Respecto al grupo de

movimientos oculares en el grupo de investigación el 65% (13) mostraron presencia de DownBeating nistagmus. Finalmente el 100% de los pacientes incluidos en el grupo de investigación recibieron tratamiento previo a su ingreso al estudio, llama la atención que previo a su ingreso todos tuvieron un periodo de lavado de dos semanas previas a su ingreso al protocolo. (Gráfica 11.7 - 11.10)

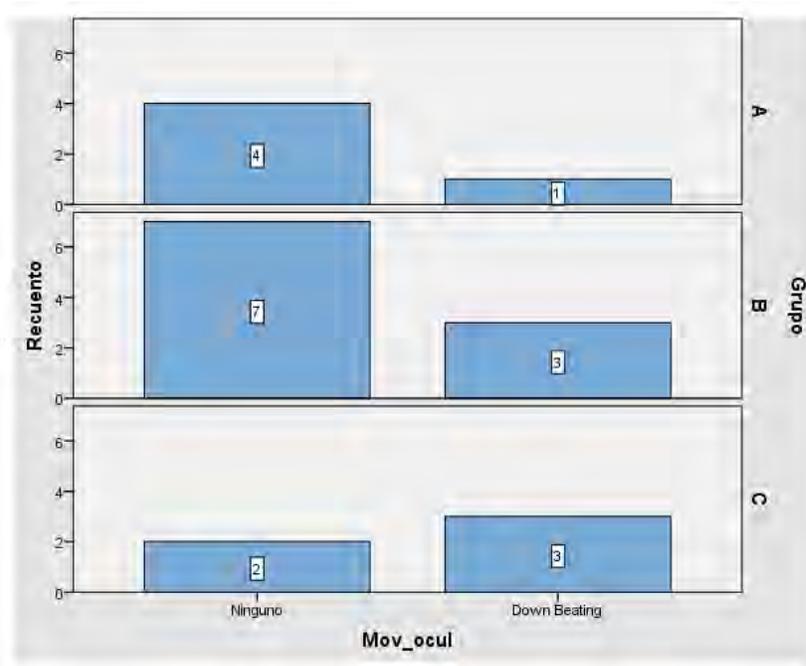
Gráfica 11.7: Frecuencia de procedencia entre el grupo de investigación



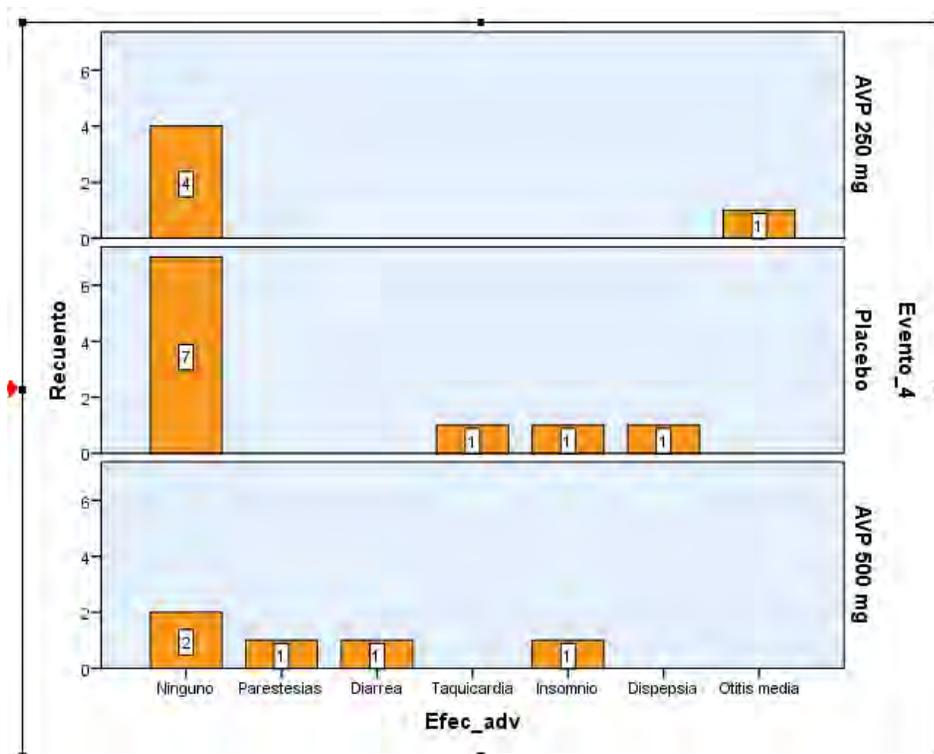
Gráfica 11.8: Tratamientos previos utilizados en el grupo de investigación



Grafica 11.9: Alteración de movimientos oculomotores en los grupos de investigación



Grafica 11.10: Frecuencia de eventos adversos en los tres grupos de investigación.



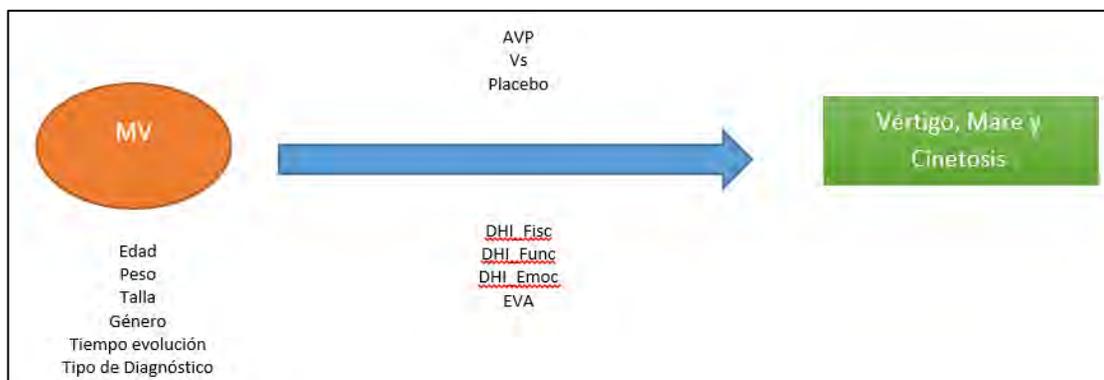
El análisis univariado se realizó mediante test de U de Mann Whitney evaluando la diferencia en la frecuencia de crisis de vértigo, mareo y cinetosis a los tres meses de tratamiento entre el grupo placebo y control (Tabla 11.4), en ella se observa que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de investigación.

Tabla 11.4: Modelo (1) Análisis Univariado

3 Meses	Mediana	Rango intercuartil	p
Vértigo			
Con Tx	1	0 - 3	0.484
Sin Tx	0	2 - 3	
Mareo			
Con Tx	4	3 - 6	0.247
Sin Tx	5	4 - 10	
Cinetosis			
Con Tx	1	0 - 7	0.509
Sin Tx	2	0 - 7	

Diferencia de medias obtenida mediante Test de U de Mann Whitney

Figura 11.1: Diseño experimental, pacientes con migraña vestibular y variable de desenlace frecuencia de vértigo mareo y cinetosis junto a maniobras basales y periféricas necesarias a considerar.



El análisis Bivariado realizado mediante el modelo de regresión de Poisson entre las frecuencia de presentación de las crisis de vértigo y el tipo de tratamiento a los 3 meses obteniendo una OR = .5 y p = 0.5. En el caso del modelo ajustado: la variable Sexo p = 0.007 con OR = .06 IC (95% = 0.008 – 1.1) la variable Edad con un valor de p = 0.013 con una OR = 1.05 IC (95% = 1.01 – 1.09) y la variable Talla p = 0.001 con OR 1.1 IC (95% = 1.06 – 1.1).

Finalmente en el caso del modelo ajustado por maniobras basales y periféricas la variable DHI_ fisic se agrega un valor estadísticamente significativo obteniendo un valor de $p = 0.016$ con una OR = .817 IC (95% = .69 - .96). (Tabla 11.5 – 11.7)

Tabla 11.5 (Modelo 2) Regresión de Poisson entre el tipo de tratamiento y la variable frecuencia de vértigo a los 3 meses de tratamiento.

3 Meses	OR	(IC 95%)	p	B
Con Tx	.578	1.3 - 3.2	0.5	.255
Sin Tx	1	-----	-----	-----

Modelo de regresión de Poisson simple

Tabla 11.6 (Modelo 3)

3 Meses	OR	(IC 95%)	p	B
Con Tx	.60	.2 - 1.2	0.18	-.5
Sin Tx	1	-----	-----	-----

Modelo de regresión de Poisson ajustado por Edad, Sexo y Maniobras Basales.

En el caso del modelo ajustado Género $p = 0.007$ con una OR = .60 IC (95% = 0.008 – 1.1) / Edad $p = 0.013$ con una OR = 1.05 IC (95% = 1.01 – 1.09) / Talla $p = 0.001$ con una OR 1.1 IC (95% = 1.06 – 1.1) son estadísticamente significativo obteniendo un valor de y respectivamente.

Tabla 11.7 (Modelo 4)

3 Meses	OR	(IC 95%)	p	B
Con Tx	1.24	.003 - 4.7	0.2	-2.0
Sin Tx	1	-----	-----	-----

Modelo de regresión de Poisson ajustado por Maniobras Basales y Periféricas.

En el caso del modelo ajustado por maniobras basales y periféricas DHI_ fisic se agrega un valor estadísticamente significativo obteniendo un valor de $p = 0.016$ con una OR = .817 IC (95% = .69 - .96).

Los objetivos secundarios del protocolo de investigación fueron realizados con un test U de Mann Whitney y solo para aquellas variables estadísticamente significativos con una $p < 0.05$ se realiza t- student para obtener datos como medias y desviaciones estándar y así obtener el tamaños de efecto; en la variable mareo se obtiene una media de presentación en el grupo A 250 mg de 15 al inicio del protocolo y 5 al final, en el grupo B Placebo de 14 al inicio y 7 al final del protocolo y en el grupo C 5 al inicio y 3 al final. Solo se encuentra diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes que ameritaron tratamiento

farmacológico obteniendo un tamaño de efecto de .66 medido mediante una d Cohen. La variable Cinetosis y Grupo C basal de 11 y final de 2, en ninguno se encontró diferencia estadísticamente significativa sin embargo para el grupo de Acido Valproico de 500 mg se obtuvo un tamaño de efecto de 1.4. En la escala de discapacidad por vértigo el aspecto físico (DHI_fis) tuvo en el grupo A un puntaje de inicial de 22 y final de 14, Grupo B inicial de 21 final de 13 y C inicial de 20 final de 10 obteniendo una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos con y sin tratamiento al ser comparados al inicio y final del tratamiento obteniendo un tamaño de efecto mayor en el grupo A. Para la escala funcional (DHI_func) el Grupo A un valor inicial de 19 final de 12, Grupo B inicial de 24 final de 16 y Grupo C inicial de 25 y final de 10 obteniendo diferencia estadísticamente significativa. En la escala emocional el Grupo A un valor inicial de 22 final de 9, Grupo B inicial de 23 final de 17 y Grupo C inicial de 23 y final de 9 obteniendo un valor estadísticamente significativo con $p < 0.05$ para el grupo de Acido valprórico 250 mg. Finalmente para la escala visual análoga del dolor (EVA) en el grupo A un valor inicial de 8 y final de 2, Grupo B inicial de 8 final de 5 y Grupo C inicial de 8 y final de 3 encontrando diferencia en los 3 grupos de investigación. (Tabla 11.8)

Tabla 11.8 Diferencia entre las variables secundarias

3 Meses	Global (N = 20)		Grupo A 250 mg (N = 5)	Grupo C 500 mg (N = 5)
	10 Con Tx	10 Sin Tx (B)		
Mareo (Media / días)				
Basal	12	13.5	14.8	4.4
Fin de la intervención	2.8	7	4.4	2.5
Diferencia de grup.	9.3	6.5	10.4	2.3
p dif entre grup.		.22		
95% IC	-1 - 13	-1 - 14	-6 - 26	-2 - 8.4
p	.02	.09	.15	.19
Efecto (d)	.66	.4	1.4	.9
Cinetosis (Media)				
Basal	10.5	7.4	13.2	11
Fin de la intervención	4.6	5.1	4	1.6
Diferencia de grup.	5.9	2.3	9.2	9.4
p dif entre grup.		.39		
95% IC	-1 - 13	-5 - 10	-4 - 23	-3 - 22
p	.11	.55	.15	.11
Efecto (d)	.8	.2	1.1	1.4

DHI_fis (Media)				
Basal	21.4	21.2	22.4	20.4
Fin de la intervención	12.2	13.2	14	10.4
Diferencia de grup.	9.2	8	8.4	10
p dif entre grup.		.75		
95% IC	2 - 16	4 - 11	.09 - 16	-3 - 23
p	.014	.001	.04	.11
Efecto (d)	1.3	2	1.5	.6
DHI_func				
Basal	22.2	24	19.2	25
Fin de la intervención	11.6	15.6	12.4	10
Diferencia de grup.	10.6	8.6	6.8	14
p dif entre grup.				
95% IC	1. - 20	4 - 13	-6 - 20	-2 - 31
p	.03	.001	.27	.08
Efecto (d)	.1	1.7	.7	1.2
DHI_emoc (Media)				
Basal	23	23	22	23.6
Fin de la intervención	9	17	9	9.2
Diferencia de grup.	13	6.8	13	14.4
p dif entre grup.				
95% IC	5 - 22	-.5 - 14	3 - 23	-2 - 32
p	.003	.06	.01	.08
Efecto (d)	1.5	.8	2	1.2
EVA (Media)				
Basal	8	8	8	8
Fin de la intervención	2	5	2	3
Diferencia de grup.	6	6.8	6	5
p dif entre grup.		0.04		
95% IC	3 - 7	.9 - 4	2 - 8	2 - 7
p	0.001	0.006	0.002	0.003
Efecto (d)	1.5	1.4	3	2.7

Se realiza diferencia de medias utilizando test de U de Mann Whitney, para obtener el tamaño de efecto se utiliza d Cohen utilizando un valor de referencia $p < 0.05$

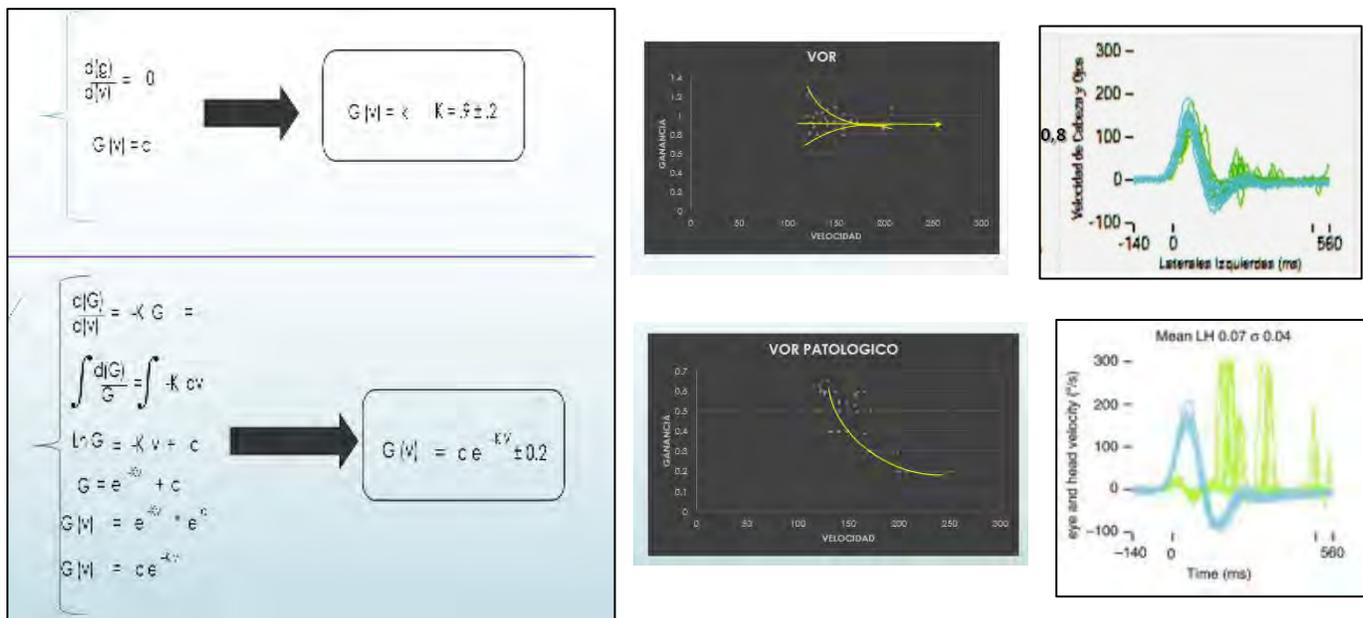
Nuestro objetivo secundario sobre las modificaciones de la función del reflejo vestíbulo ocular (Tabla 11.9) se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las variables: Velocidad, tiempo y ganancia en los 3 grupos de investigación, con los datos obtenidos se realizó un modelo matemático sobre el comportamiento de dicha variable obteniendo para aquellos pacientes sin daño vestibular la función constante y para aquellos

con hipofunción vestibular que fueron los pacientes con alguna otra patología una función matemática decreciente de tipo cuadrática. (Gráfica 11.11)

Tabla 11.9: Diferencia de medias entre velocidad tiempo y ganancia del reflejo vestibulo ocular

REFLEJO VESTIBULO OCULAR (DER + IZQ)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	P
Velocidad (°/seg)	127.6 (± 6.8)	134.9 (± 13.2)	132.5 (± 15.6)	p = .551 ^a
Tiempo (ms)	68.6 (± 6.8)	74.2 (± 9.8)	71.5 (± 6.6)	p = .484 ^a
Ganancia	.90 (± 0.09)	.95 (± 0.10)	1.02 (± .22)	p = .352 ^a

a Se realiza diferencia de medias utilizando test de ANOVA de un factor utiliza un valor p < 0.05



Gráfica 11.11: Modelo matemático del Reflejo Vestíbulo Ocular en pacientes con y sin lesión vestibular.

Discusión:

1. Aspectos generales del estudio:

El principal objetivo del presente proyecto de investigación fue comprobar la eficacia del Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico para migraña vestibular. Debido a que no hay ensayos clínicos en dicho tema de investigación en este momento se realizó un estudio piloto el cual comprende a 20 pacientes.

Este estudio es experimental ya que los pacientes fueron aleatorizados mediante el programa estadístico Epidat, se utilizó doble técnica de cegamiento que incluye al paciente y al investigador, se utilizó una maniobra de desenlace que es el uso del fármaco neuromodulador (AVP).

2. Aspectos demográficos:

Los resultados obtenidos mostraron para para las variables demográficas que nuestro grupo de investigación se mantiene de manera homogénea, sin embargo para la variable sexo existe una proporción 9:1 para el sexo femenino, como lo describe Scott D. Z. en su artículo Investigation of the Coherence of Definite and Probable Vestibular Migraine as Distinct Clinical Entities, obtenemos resultados semejantes donde hay predominio para el sexo femenino, respecto a la variable edad al momento del diagnóstico a pesar de que los pacientes con migraña clásica tienen un inicio de los síntomas en la adolescencia en nuestros grupos de investigación no todos los pacientes presentaban dicho antecedentes, así como lo describe el Dr. Scott y colaboradores la media de edad de los grupos de investigación fue entre la cuarta y quinta década de la vida. Para las variables peso, talla e índice de masa corporal no existen artículos previos que comparen dichas variables sin embargo debemos señalar que un paciente de nuestro grupo de investigación con diagnóstico de posible migraña vestibular tuvo un peso de 90 Kg, talla de 1.80 m al que se le administró Ácido Valpróico 500 mg quien presentó mejoría posterior a dos meses de tratamiento, dicha situación contrasta respecto a los demás sujetos de investigación quienes presentaron un cambio posterior a un mes de tratamiento. El diagnóstico final de nuestro grupo de investigación se basó en los criterio para migraña vestibular definida y probable de acuerdo a la fracción beta de la clasificación internacional de las cefaleas, debido al tiempo de evaluación se enrolaron a 20 pacientes de los cuales 45 % correspondieron al grupo de migraña vestibular definida, este contraste se puede explicar a que al estar dentro de un hospital de tercer nivel la variabilidad en los síntomas es amplia y genera que solo servicios especializados como Neurología donde se llevó a cabo dicho protocolo pudieran captar y hacer la correcta referencia para el desarrollo del protocolo de investigación. Llama la atención que el servicio de otorrinolaringología realizó la mayor parte de referencias de los sujetos de investigación con un 60% de los cuales solo el 20% correspondían a un diagnóstico de posible migraña vestibular, el servicio de Audiología participó con una referencia del 6% de los cuales el 90% cumplían criterio para dicho cuadro y finalmente el servicio de Neurología proporcionó el 34% de los cuales el 100% cumplían criterios para migraña vestibular definida.

3. Instrumento de evaluación

El instrumento de evaluación para evaluar la eficacia del medicamento fue un cuestionario que evalúa el grado de discapacidad generada por vértigo: Dizziness Handicap Inventory; dicha herramienta evalúa el aspecto: físicos, funcionales y emocionales de aquellos pacientes con alteraciones vestibulares. Se encuentra validado al idioma español por el Dr. Ricardo Ceballos Lizarraga, asesor clínico del presente estudio de investigación. Llama la atención que existen otros cuestionarios como los utilizados en el estudio por el Dr. Anthony Mikulec en la Universidad de Saint Louis: Specific Quality of Life (MSQ) C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) and the MoSQ (Motion Sensitivity Questionnaire). El Dr. Haseki en el Hospital de Turquia: Quality of Life (QOL). Beck Anxiety Inventory (BAI) Beck Depression Inventory (BDI). Finalmente el Dr. Jeffrey Staff de la Clínica Mayo utiliza: Migraine Disability Assessment (MIDAS), Migraine-Specific Quality of Life (MSQ), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7). Debido a que los anteriores cuestionarios no se encuentran validados al idioma español no son utilizados en el presente estudio de investigación además de considerar la sensibilidad y especificidad para el objetivo de nuestro estudio sabemos que existen otras herramientas de investigación que evalúan puntualmente la función vestibular, ejemplo anterior lo realiza el Dr. Joseph Furman, de la Universidad de Pittsburgh utiliza un eje rotatorio en el eje vertical de la tierra en la oscuridad a una velocidad de 0.5 Hz, dicho movimiento evalúa al sistema otolítico del sistema vestibular, en nuestro caso decidimos evaluar al reflejo vestíbulo ocular por dos motivos: 1.- Es una herramienta que nos permite evaluar directamente la función vestibular ayudando a descartar patología concomitante de origen periférico, 2.- A pesar de saber que en estudios anteriores las alteraciones se encuentran mediante el uso de potenciales vestibulares miogénicos, no existen reportes sobre el comportamiento de dicho reflejo en pacientes con migraña vestibular por lo que además de tener acceso al equipo por parte del investigador principal el test de impulso cefálico video asistido (vHIT [Otometrics] por sus siglas en inglés) cuenta con la calibración correspondiente para la realización del protocolo de investigación, el investigador principal realizó los procedimientos encontrando que dicho parámetro no se vio modificado a lo largo del estudio en los grupos de investigación tanto pre y post tratamiento.

4. Comorbilidad

En nuestro grupo de investigación la valoración instrumentada se realizó mediante audiometría tonal, valoración del reflejo vestíbulo ocular con el uso de vHIT y valoración de presión del oído medio con Timpanometría; uno de nuestros pacientes presentó concomitantemente enfermedad de Meniere debutando con periodos de fluctuación auditiva. Dentro de los síntomas auditivos el 40% de nuestro grupo de investigación presentó acufeno uni o bilateral, dato importante ya que como lo describe el Dr. Dimitri et al. Quien hizo múltiples valoraciones en un intento de establecer una diferencia entre la disfunción auditivo-vestibular en este tipo de padecimientos concluye que no hay algún patrón típico en las pruebas vestibulares para establecer el diagnóstico de disfunción vestibular relacionada a migraña, lo que refuerza aún más la necesidad de una historia clínica detallada. Las pruebas vestibulares como ENG, silla rotatoria, electrococcleografía (ECoG) y los potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMP) pueden apoyar solo una hipótesis diagnóstica planteada en la historia clínica. Estamos de acuerdo en que la pérdida auditiva progresiva sigue siendo el método más

asistido para diferenciar la disfunción vestibular relacionada con migraña y enfermedad de Meniere.

5. Metodología

Para la recolección de datos el investigador principal realizó un mínimo de 4 consultas por paciente, en cada una de ellas se interrogaron los principales síntomas, se aplicó el cuestionario DHI y se valoró el reflejo vestíbulo ocular, en aquellos casos necesarios se realizó audiometría tonal, tomografía de cráneo, imagen de resonancia magnética o la derivación a otra especialidad como otorrinolaringología y/o psiquiatría.

Una de las debilidades del presente proyecto de investigación fue el reducido tamaño de muestra (20 pacientes) sin embargo al ser un estudio piloto se pretende observar el comportamiento de las variables en los grupos de investigación además, se vio en la limitante de no tener patrocinio en la adquisición del fármaco, situación que redujo el tiempo de seguimiento de los pacientes sin poder prolongar el tiempo del estudio. Por otro lado una de las fortalezas del estudio fue el empleo de un modelo matemático para la predicción del comportamiento del reflejo vestíbulo ocular, lo anterior permitió mejorar los costos y la logística para la realización del mismo.

6. Variables

En el análisis univariado mediante diferencia de medias, el efecto que tiene el Ácido Valpróico sobre los síntomas de la migraña vestibular como: Crisis de vértigo, mareo y cinetosis se encontró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y placebo, este resultado puede ser explicado a que existe algún otro componente el cual debe ser involucrado en el tratamiento de pacientes con migraña vestibular que ayude a la mejoría de los síntomas.

Sin embargo, en el modelo de regresión simple de Poisson se encontró un tamaño de efecto con una OR no significativa con el uso del medicamento al realizar un ajuste de por edad y sexo encontramos que las pacientes del género femenino posterior a 3 meses de tratamiento tienen un 40% de mejoría en comparación con el sexo masculino y respecto a la variable edad aquellos pacientes menores a 30 años poseen una respuesta favorable hasta en un 30% en comparación con el grupo mayor a 30 años, los resultados no significativos pueden ser explicados debido al tamaño de la muestra y la mejoría en personas menores de 30 años en comparación con las mayores puede ser atribuida a la plasticidad cerebral que tienen los pacientes para compensar lesiones potencialmente reversibles. Finalmente al ajustar el modelo de regresión por las variables basales y periféricas a diferencia de la edad y sexo encontramos que aquellos pacientes sometidos al tratamiento tienen una mejoría del 90% en la escala DHI_fisic en comparación con el grupo placebo, dato muy importante ya que al momento de hacer una comparación de medias mediante el test de u de Mann Whitney y t de Student no se encuentran diferencias estadísticas sin embargo el modelo de regresión nos permite obtener dato importante al realizar un ajuste por aquellas variables periféricas.

Respecto a la variable mareo encontramos en un subanálisis por grupos de investigación que no existen diferencias estadísticamente significativas, sin embargo al fusionar los grupos A y B como un solo grupo, es decir pacientes con uso de fármaco y compararlo con placebo

obtenemos que existe una diferencia estadísticamente significativa ($p = .02$) con un tamaño de efecto medido por d Cohen de 0.66.

La variable cinetosis muestra que no existe diferencia en ninguno de los tres grupos, los resultados previos explican que los pacientes con diagnóstico de migraña vestibular poseen un componente que hace perdurar las manifestaciones clínicas relacionadas con alteraciones vestibulares, como lo describe Bánk J. y colaboradores, tal vez el uso de alguna otra herramienta diagnóstica evidenciaría el daño en este tipo de pacientes.

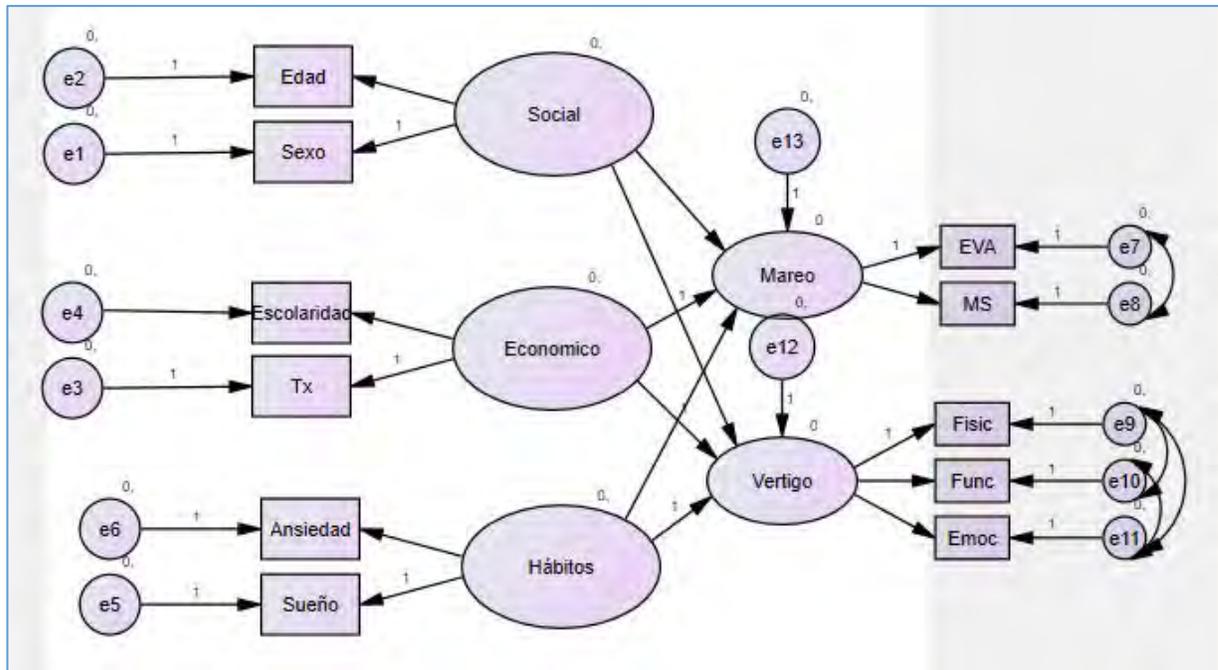
Para las variable de salida dolor medida con la escala EVA se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el uso de Ácido Valpróico y placebo, dato ya reportado en la literatura como lo describe Dr. Manuela García López, además encontramos que los pacientes tratados con dicho medicamento durante el primer mes presentaban un deterioro clínico paradójico al aparentar un empeoramiento del cuadro, los pacientes que presentaron dicha sintomatología fueron reevaluados 15 días posteriores al inicio del tratamiento realizando una exploración neurológica la cual se encontraba normal, se comprobó la integridad al solicitar estudios de imagen como tomografía de cráneo, imagen de resonancia magnética y ultrasonido vertebro-basilar, una posible explicación a dicho fenómeno pudo ser el componente emocional de los pacientes al estar enrolados en un protocolo de investigación ya que la mayoría de ellos presentó efectos adversos con la toma del medicamento, esto agregado a la sintomatología basal de mareo e inestabilidad podría explicar la presencia de alguna lesión crónica secundaria a la migraña en el sistema vestibular. Los datos mencionados deben ser tomados con precaución ya que debido al tamaño de muestra pueden ser considerados no definitivos para responder adecuadamente nuestra pregunta de investigación.

Dentro de las variables confusoras vemos que no existe diferencia entre los grupos de investigación, llama la atención la procedencia de los sujetos de investigación al ser del Estado de México ya que a pesar de existir centros especializados no existe un abordaje y/o algoritmo diagnóstico para los pacientes con alteraciones vestibulares lo que genera referencia de los mismos para el seguimiento en nuestra institución. El 100% de los pacientes ya había recibido tratamiento previo, a pesar de conocer esta entidad como una alteración de origen central el tratamiento fue encaminado a resolver una alteración de tipo periférico al administrar frenadores laberínticos del tipo Difenidol y betahistina. El movimiento ocular anormal encontrado en el grupo de investigación fue la presencia de un Downbeating, es de importancia saber que esta alteración oculomotora es de origen central generada por un desequilibrio en las señales positivas y negativas de los impulsos eferentes en el sistema nervioso central sin embargo, en los pacientes con migraña vestibular a pesar de no haber alguna lesión estructural como lo describe el Dr. Renato Cal en su artículo *Migraine associated with auditory-vestibular dysfunction*, encontramos que existe una desaferentación en la señalización de las vías vestibulares centrales y periféricas generando una desregulación del sistema del equilibrio teniendo como resultado la presencia de nistagmo, existen otros tipo de nistagmos descritos en la literatura sin embargo no fueron encontrados en nuestro grupo de investigación. Como lo describe el Dr. Furman et al quien estudio pacientes con disfunción vestibular relacionada a migraña con el empleo de pruebas vestibulares, encontraron dichas alteraciones en la posturografía particularmente en la prueba 4, 5 y 6 de la Organización Sensorial (Equitest®); Los mismos pacientes tuvieron movimientos oculomotores normales en

las pruebas calóricas durante los periodos libres de vértigo pero no así en las pruebas rotatorias y la electronistagmografía.

7. Futuras consideraciones

- Modelo matemático: En base al modelo clínico experimental que tienen los pacientes se considera que existen diferentes factores alrededor de los sujetos de investigación que pueden influir en el tratamiento de diversas patologías, con el presente estudio se consideran las siguientes variables en futuros proyectos de investigación.



- La complejidad del Sistema vestibular justifica la implementación de otras herramienta diagnósticas, el encontrar normalidad en la valoración del reflejo vestibulo ocular no implica normalidad absoluta ya que existen otras herramientas que no se ocuparon en este estudio existe la posibilidad de evaluar al sistema otolítico mediante la prueba: vertical subjetiva visual, la función utricular y sacular mediante potenciales vestibulares miogénicos y cervicales, el reflejo vestibulo ocular en frecuencias bajas mediante pruebas calóricas, así como la función de conducción nerviosa con potenciales evocados auditivos de tallo cerebral mismos que se ha visto alterados durante la crisis de migraña. (Brodsky JR).

8. Otros tratamientos

Se sugiere el empleo de estrategias de rehabilitación vestibular en el tratamiento de los síntomas como mareo y cenetosis en pacientes con migraña vestibular, en nuestro grupo de investigación hasta el momento no se encontraron modificaciones en dicha sintomatología, esto podría explicarse debido a que la media de edad de los sujetos de investigación fue entre la 3ra y 4ta década de la vida, pudiendo no haberse diagnosticado a temprana edad teniendo

un curso crónico de la enfermedad que impida la recuperación de los síntomas vestibulares, por eso existen pacientes que a pesar de tener un tratamiento profiláctico no mejoran los síntomas como mareo o cinetosis ya que pueden existir alteraciones en la microcirculación del oído interno explicando la teoría de un posible daño irreversible crónico en el sistema vestibular.

Al establecer comunicación vía electrónica y como lo describe la Dra. Schenkman encargada del departamento de rehabilitación vestibular en la universidad de Colorado (USA) en su artículo publicado *Effects of Vestibular Rehabilitation on Multiple Sclerosis-Related Fatigue and Upright Postural Control: A Randomized Controlled Trial*. Explica la importancia del uso de estrategias de rehabilitación en aquellos pacientes que presentan alguna lesión previa en el sistema del equilibrio con un tiempo mínimo de 4 semanas. Consideramos que esta alternativa de tratamiento puede ser útil para los síntomas como mareo y cinetosis los cuales no mostraron modificación en el tiempo entre el fármaco y placebo.

Se aconseja la integración del paciente a las actividades de la vida diaria. Factores como una adecuada postura, estabilidad en la marcha, seguridad a la bipedestación así como un adecuado control en el desarrollo de movimientos finos son elementos importantes que hacen al paciente sentir seguridad y confianza para poder realizar sus actividades de la vida diaria, es importante resaltar que uno de las principales recomendaciones prescritas por los médicos de primer contacto en aquellos pacientes con trastornos vestibulares es la limitación en los movimientos, como lo describe la Dra. Margaret aquellos pacientes que presenten una disminución en la actividad diaria, disminuiría la actividad del tono vestibular por lo que la reincorporación del paciente a los movimientos realizados previamente es situación importante para el tratamiento de dicha patología, tema importante para futuros proyectos de investigación.

➤ Conclusiones:

En este proyecto de investigación se evaluó el uso del Ácido Valpróico en el tratamiento profiláctico de migraña vestibular, la hipótesis fue si el empleo de un medicamento neuromodulador del tipo Ácido Valpróico en aquellos pacientes con diagnóstico de migraña vestibular disminuiría la presentación de: vértigo, mareo y cinetosis.

1. En relación con la hipótesis de trabajo el uso de ácido valproico mejora un 30% más los síntomas de: Vértigo, mareo y cinetosis comparado contra placebo al momento de considerar variables como: Género, edad y un mayor grado de discapacidad física.
2. Se sugiere el uso de una mejor herramienta de evaluación cuantitativa como: Potenciales vestibulares miogénicos; la normalidad del reflejo vestíbulo ocular no excluye una lesión vascular previa a nivel de la microcirculación del oído interno.
3. Se recomienda el implemente del cuestionario Dizzinezz Handicap Inventory validado al español (DHI) para el manejo de pacientes con migraña vestibular ya que el uso de ácido valproico 250 mg demostró tener mejores resultados en aquellos pacientes con mayor discapacidad funcional medida con dicha herramienta.
4. La presencia de un “efecto paradójico” con el uso del ácido valproico en el primer mes de tratamiento no implica empeoramiento de los síntomas; se sugiere tener mínimo 3 meses de tratamiento para obtener un efecto clínicamente relevante.
5. Se recomienda una terapia adicional con rehabilitación vestibular para los síntomas persistentes de: Mareo y cinetosis posterior a un mes de tratamiento.
6. Se recomienda el empleo a futuro de un modelo matemático en la valoración del tamaño de efecto de aquellas variables a considerar en un paciente con migraña vestibular.

➤ Referencias:

0. Linde M, et all. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults (Review). The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 6
1. R. Alberca. Catástrofes neurológicas por desconocimiento y retraso Diagnóstico. Neurología. 2010;25(Supl 1):52-60.
2. Manno EM. Safety issues and concerns for the neurological patient in the emergency department. Neurocrit Care. 2008;9(2):259-64. PMID: 18542852
3. Peter J. Hand, Kwan J, Lindley R.I , Dennis M.S, Et all. Distinguishing Between Stroke and Mimic at the Bedside The Brain Attack Study. Stroke. 2006;37:769-775.).
4. M. Manrique¹, A. Ramos², C. Morera³, C. Cenjor⁴, et al. Evaluación del implante coclear como técnica de tratamiento de la hipoacusia profunda en pacientes pre y post locutivos Acta Otorrinolaringol Esp 2006; 57: 2-23
5. Generalidades de la Audición. Exploración Audiológica. Tratamiento protésico y psicopedagógico de los defectos auditivos, se encuentra en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-logo/fisiologia_audicion_.pdf.
6. Rivas J.A, Ariza H.F. Tratado de Otología y Audiología. Segunda edición. Colombia. Editorial AMOLCA. 2007 Volumen I.
7. Anatomía Humana funciones de la relación los órganos de los sentidos 3ra parte [en línea].dirección_electrónica:https://www.google.com.mx/search?q=anatomia+del+oido&biw=1252&bih=571&source=lnms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0CAYQ_AUoAWoVChMIwc_G5Zrw_xglVUfKACH3pzwKm#imgrc=L9dB0FNnvGOAAM%3a
8. Propedéutica clínica y semiológica médica (En línea). La habana Cuba. Bvs libros de autores cubanos. Dirección electrónica: <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0clnicos--00-0---0-10-0---0---0direct-10---4-----0-1l-11-1l-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-00-00&a=d&cl=CL3.2&d=HASH01b494fc3b21b0e10becc547.6.15.6.1.fc>
9. Susan J. Herdman. "Vestibular Rehabilitation " 3ra edición edit: F.A. DAVIS, impreso en estados Unidos de América, año 2000, capítulo 1: Anatomy and Physiology of the normal vestibular System. Pp: 2 – 18.
10. Se-encuentra-en: https://www.google.com.mx/search?q=laberinto+oseo+y+membranoso+del+oido&biw=1366&bih=631&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjSxOKGju7MAhVXE1IKHbfbAEUQ_AUIBigB#tbm=isch&q=o%C3%ADdo+medio+externo+e+interno&imgdii=ehV_g0qBrQzjGM%3A%3BehV_g0qBrQzjGM%3A%3BFgd15KJD6I06_M%3A&imgrc=ehV_g0qBrQzjGM%3A
11. Se-encuentra-en: https://www.google.com.mx/search?q=laberinto+oseo+y+membranoso+del+oido&biw=1366&bih=631&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjSxOKGju7MAhVXE1IKHbfbAEUQ_AUIBigB#imgrc=eJy-wOn5FJ46OM%3A.
12. Se-encuentra-en: https://www.google.com.mx/search?q=alineaci%C3%B3n+espacial+de+los+conductos+semicirculares&biw=1252&bih=604&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjZiOzjqfHMAhVo5oMKHa5PBxsQ_AUIBigB#tbm=isch&q=ubicaci%C3%B3n+coplanar+de+los+conductos+semicirculares&imgrc=8e7Mi1f7ywagmM%3A
13. Se-encuentra-en: https://www.google.com.mx/search?q=alineaci%C3%B3n+espacial+de+los+conductos+semicirculares&biw=1252&bih=604&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjZiOzjqfHMAhVo5oMKHa5PBxsQ_AUIBigB#tbm=isch&q=ubicaci%C3%B3n+coplanar+de+los+conductos+semicirculares&imgrc=8e7Mi1f7ywagmM%3A

14. Enrique Soto* and Rosario Vega. Neuropharmacology of Vestibular System Disorders. Current Neuropharmacology, 2010, Vol. 8, No. 1 27
15. Se-encuentra-
en:https://www.google.com.mx/search?q=nucleos+encefalicos&biw=1252&bih=604&source=lms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjujeqRhYPNAhXM7YMKHdBZCdlQ_AUIBigB#tbn=isch&q=division+de+diencefalo&imgsrc=SicaJmhisq2LzM%3A
16. Álvarez León E. Neurofisiología de la náusea y vómito. Revista Mexicana de anestesiología Volumen 36, Suplemento 2, julio-septiembre 2013
17. Jorge Madrigal Duval. Rehabilitación vestibular en: 3er Simposium Internacional de Desórdenes Vestibulares Ciudad de México 2015
18. Ricardo Manuel Ceballos Lizarraga Migraña vestibular vs Enfermedad de Meniere en: 3er Simposium Internacional de Desórdenes Vestibulares Ciudad de México 2015
19. Michael Strupp. Anatomía funcional del Sistema vestibular: 3er Simposium Internacional de Desórdenes Vestibulares Ciudad de México 2015
20. Brandt T, Dieterich M, Strupp M. Introductory Remarks En: Vertigo and Dizziness. 3er edición. Edit. Springer. Germany 2005 pp: 5.
21. Kristin Palmsten y col. The Most Commonly Dispensed Prescription Medications Among Pregnant Women Enrolled in the U.S. Medicaid Program. OBSTETRICS & GYNECOLOGY. VOL. 126, NO. 3, SEPTEMBER 2015.
22. Michael Mc Carthy y col. Use of prescription drugs is common during pregnancy, US study finds. BMJ 2015;351: Published 13 August 2015)
23. Guo P y col. Three cases of benign positional paroxysmal vertigo in pregnant women. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2015 Nov;29(22):2012-3
24. Uchide K y col. The possible effect of pregnancy on Ménière's disease. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1997 Sep-Oct;59(5):292-5.
25. Kimberly A. Yonkers. Antidepressant Use in Pregnant and Postpartum Women. Annu Rev Clin Psychol. 2014 ; 10: 369–392.
26. Cheng X, Wang G, Lee KK, Yang X1. Dexamethasone use during pregnancy: potential adverse effects on embryonic skeletogenesis. Curr Pharm Des. 2014;20(34):5430-7.
27. Kristine Heitmann K, Solheimsnes A, Havnen G.C, et al. Treatment of nausea and vomiting during pregnancy — a cross-sectional study among 712 Norwegian women. Eur J Clin Pharmacol January 2016.
28. Ramos Ramírez R, López Ruiz M. Pérez Montoya E, Ramírez Sanjuan E. Tratamiento profiláctico de la migraña con valproato de magnesio y su relación con los niveles plasmáticos. Rev Med Hosp Gen Mex 2002; 65 (2): 75-82
29. Palmer Harmon T, Diagnosis and Management of Migraines and Migraine Variants Prim Care Clin Office Pract 42 (2015) 233–241
30. Robert W. Baloh. MIGRAINE AND VERTIGO: EPIDEMIOLOGY, GENETICS, AND MECHANISM(S) Headache Currents, Vol. 3, No.1 (January/February) 2006 pp. 1–7
31. Kahmke R, Kaylie D. What Are the Diagnostic Criteria for Migraine-Associated Vertigo? Laryngoscope 122: September 2012
32. Furman J.M, Balaban C.D. Vestibular migraine Ann. N.Y. Acad. Sci. 1343 (2015) 90–96.
33. Neuhauser, H.K. et al. 2006. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. Neurology 67: 1028–1033.
34. Mark D. Replöeg, Joel A. Goebel. Migraine-associated Dizziness: Patient Characteristics and Management Options. Otolaryngology & Neurotology, Vol. 23, No. 3, 2002
35. Thomas Lempert T, Neuhauser H Migrainous Vertigo Neurol Clin 23 (2005) 715–730
36. Scott D.Z. Eggers. Migraine-related Vertigo: Diagnosis and Treatment. Current Neurology and Neuroscience Reports 2006, 6:106–115

37. Maione A. Migraine-Related Vertigo: Diagnostic Criteria and Prophylactic Treatment. *Laryngoscope* 116: October 2006
38. Brantberg k, Natalie Trees N, Baloh R.W. Migraine-associated vertigo *Acta Oto-Laryngologica*, 2005; 125: 276_/279.
39. Obermann M. Strupp M Current treatment options in vestibular migraine December 2014 | Volume 5 | Article 257 | 1
40. Bisdorff A.R. Management of vestibular migraine *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 4 (3)
41. Furman J. M, Marcus D.A, Balaban C.D Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs *J Headache Pain* (2011) 12:81–88
42. Dawn A, Furman J.M. Prevention of motion sickness with rizatriptan: a double-blind, placebo-controlled pilot study *Med Sci Monit*, 2006; 12(1): P11-7.
43. Hamed SA, Youssef AH, Elattar AM. Assessment of cochlear and auditory pathways in patients with migraine. *Am J Otolaryngol*. 2012 Jul-Aug;33(4):385-94
44. Brodsky JR1, Mejico LJ, Giraud A, Woods CI 3rd. Impairment of habituation of the auditory brain stem response in migrainous vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013 May;122(5):308-15.
45. Bulent U, Umit H.U, Baki K, Erdal E, Ridvan A y col. Visual and brainstem auditory evoked potentials in children with headache. *Pediatrics International* (2008) 50, 620–623
46. Dash AK, Panda N, Khandelwal G, Lal V, Mann SS. Migraine and audiovestibular dysfunction: is there a correlation? *Am J Otolaryngol*. 2008 Sep-Oct;29(5):295-9.
47. Sand T1, Zhitniy N, White LR, Stovner LJ. Brainstem auditory-evoked potential habituation and intensity-dependence related to serotonin metabolism in migraine: a longitudinal study. *Clin Neurophysiol*. 2008 May;119(5):1190-200.
48. Sand T1, Vingen JV. Visual, long-latency auditory and brainstem auditory evoked potentials in migraine: relation to pattern size, stimulus intensity, sound and light discomfort thresholds and pre-attack state. *Cephalalgia*. 2000 Nov;20(9):804-20.
49. Ganji S1, Hellman S, Stagg S, Furlow J. Episodic coma due to acute basilar artery migraine: correlation of EEG and brainstem auditory evoked potential patterns. *Clin Electroencephalogr*. 1993 Jan;24(1):44-8.
50. Bánk J. Brainstem auditory evoked potentials in migraine after Rusedyl provocation. *Cephalalgia*. 1991 Dec;11(6):277-9.
51. Drake ME Jr1, Hietter SA, Pakalnis A. EEG and evoked potentials in episodic-dyscontrol syndrome. *Neuropsychobiology*. 1992;26(3):125-8.
52. Comité de la clasificación de las cefaleas de la International Headache Society (IHS) III edición de la clasificación internacional de las cefaleas Versión (Beta) 2013
53. Sorensen KV. Valproate: A new drug in migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand* 1988; 78: 346-348.
54. Dávila PJ. Efecto profiláctico del valproato de magnesio en la migraña con y sin aura. Tesis Profesional para graduarse como neurólogo. UNAM 1995.

ANEXOS 1: Carta de aceptación del proyecto en comité de ética e investigación.

  **HOSPITAL GENERAL de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICEAGA

2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal

Of. No. DI/03/16/247

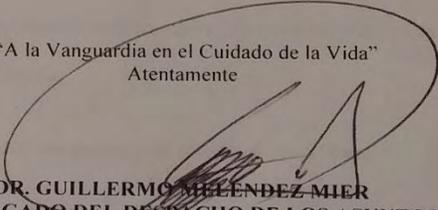
Ciudad de México, a 18 de mayo de 2016

DR. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUÍZ
Servicio de Neurología y Neurocirugía
Presente

Estimado Dr. Carrillo:

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **“ENSAYO CLÍNICO CON ÁCIDO VALPRÓICO EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE MIGRAÑA VESTIBULAR”**, con clave de registro **DI/16/403/04/062**, así como el Consentimiento Informado, fueron presentados a los Comités de Ética en Investigación y al Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto dependerá de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”
Atentamente


DR. GUILLERMO MELÉNDEZ MIER
ENCARGADO DEL DESPACHO DE LOS ASUNTOS
DE LA DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

GMM/adg*



DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
www.hgpm.salud.gob.mx

Dr. Balbuena 145
Colonia Doctores
Delegación Cuapaltepahuac
México, DF 06726

T. +52(55) 5604 3842
Cen. +52(55) 2789 2000
Ext. 1194

Anexo 2: Poster presentado en congreso de residentes sobre la elaboración de Video Frenzel.



Uso de Videofrenzel en la práctica clínica del Hospital General de México



Introducción:

Metodología:

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.






El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.

Conclusión:

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.

Agradecimientos:

El uso de Video Frenzel en la práctica clínica del Hospital General de México para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares se ha convertido en una herramienta fundamental para el diagnóstico de las alteraciones vestibulares y para la implementación de los algoritmos de diagnóstico de las alteraciones vestibulares en la práctica clínica del Hospital General de México.



Autores:
 Dr. Morales Hernández Juan Carlos R., Servicio: Audiología y Foniatría (Unidad 104 - A).
 Dra. Medina Laguerre Verónica Patricia R., Servicio: Audiología y Foniatría (Unidad 104 - A).
 Dra. Cruz Domínguez María del Carmen R., Servicio: Audiología y Foniatría (Unidad 104 - A).

Bibliografía:
 1. ...
 2. ...
 3. ...
 4. ...
 5. ...

Anexo 3: Simulación matemática de mejoría teórica del AVP Vs Placebo.

The screenshot shows an Excel spreadsheet with the following data:

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
22	21	0	6	6	0.84509804	0.84509804										
23	22	0.30103	5	4.69897	0.47712125	0.17609126										
24	23	0.60205999	3	2.39794001	0	-0.60205999										
25	24	1	4	3	0.47712125	-0.52287875										
26	25	0.47712125	5	4.52287875	0.69897	0.22184875										
27	26	0.69897			0.47712125	-0.22184875										
28	27	0.60205999			0.30103	-0.30103										
29	28	0.60205999			0.84509804	0.24303805										
30	29	0.90308999			0.47712125	-0.42596873										
31																
32			prom	5.31811263		0.13663002										
33			desvest	1.81105112		0.4578962										
34			error estand	0.36221022		0.08502919										
35			t	14.6823924		1.60686015										
36			t/es	1.7285E-13		0.11930515										
37			P	14.7790444		0.37969506										

Anexo 4: Cuestionario validado al idioma español sobre el grado de discapacidad generada por vértigo: Dizzinezz Handicap Inventory.

Cuestionario: Índice de discapacidad por vértigo (1)

1. Al mirar hacia arriba ¿Incrementa su problema? (Fi) 4 / 2 / 2
2. Debido a su problema ¿Se siente usted frustrado (a)? (E) 2 / 4 / 4
3. Debido a su problema ¿restringe usted sus viajes de negocios o placer? (F) 2 / 2 / 2
4. EL caminar por el pasillo de un supermercado ¿Incrementa su problema? 2 / 2 / 2
5. Debido a su problema ¿ Tiene usted dificultad de acostarse o levantarse de la cama? (F) 4 / 2 / 4
6. ¿Su problema restringe significativamente su participación en actividades sociales tales como salir a cenar, ir al cine o ir a fiestas? (F) 2 / 2 / 4
7. Debido a su problema ¿ Tiene usted dificultad para leer? (F) 4 / 4 / 4
8. El realizar actividades más complejas como deportes o tareas domésticas (barrer o guardar los platos), ¿incrementa sus problemas? (Fi) 4 / 2 / 2
9. Debido a su problema ¿tiene miedo de dejar su casa sin tener a alguien que le acompañe? (E) 4 / 2 / 2
10. Debido a su problema, ¿se ha sentido usted desconcertado (a) frente a los otros? (E) 2 / 4 / 4
11. Los movimientos rápidos de su cabeza ¿incrementan su problema? (Fi) 4 / 4 / 4
12. Debido a su problema ¿evita usted las alturas? (F) 4 / 4 / 4
13. Al levantarse de la cama, ¿se incrementa su problema? (Fi) 4 / 2 / 2
14. Debido a su problema ¿es difícil para usted realizar trabajos domésticos o de jardinería? (F) 2 / 2 / 2
15. Debido a su problema ¿tiene usted miedo de que la gente piense que está ebrio (a)? (E) 4 / 4 / 2
16. Debido a su problema, ¿es difícil para usted caminar solo? (F) 2 / 2 / 2
17. Caminar sobre una banqueta ¿incrementa su problema? (Fi) 2 / 2 / 2
18. Debido a su problema ¿es difícil para usted concentrarse? (E) 2 / 2 / 0
19. Debido a su problema ¿es difícil para usted caminar dentro de su casa en la oscuridad? (F) 4 / 4 / 2
20. Debido a su problema ¿tiene miedo de estar solo(a) en casa? (E) 2 / 2 / 0
21. Debido a su problema ¿se siente incapacitado(a)? (E) 4 / 2 / 2
22. Su problema ¿ha generado dificultades en sus relaciones con miembros de su familia o amigos? (E) 4 / 2 / 0
23. Debido a su problema ¿se siente usted deprimido(a)? (E) 4 / 4 / 2
24. Su problema ¿interfiere con su trabajo o con sus responsabilidades de familia? (F) 4 / 2 / 4
25. Al levantarse ¿se incrementa su problema? (Fi) 4 / 2 / 4

Aspectos emocionales (9): 2 9 10 15 18 20 21 22 23

Aspectos funcionales (9): 3 5 6 7 12 14 16 19 24

Aspectos físicos (7): 1 4 8 11 13 17 25

Respuesta	Puntos
No	0
A veces	2
Si	4

Puntaje para los aspectos emocionales = SUM (puntos para todos los 9 aspectos)

Puntaje para los aspectos funcionales = SUM (puntos para todos los 9 aspectos)

Puntaje para los aspectos físicos = SUM (puntos para todos los 7 aspectos)

Puntaje Total = SUM (puntos para todos los 25 aspectos)

Interpretación: Subpuntaje mínimo o puntaje total: 0

Subpuntaje emocional o funcional máximos: 36

Subpuntaje físico máximo: 28

Puntaje total máximo: 100

				Total
Emoc	22	16	18	56
Func	28	24	28	80
Físico	24	24	16	64
Total	74	64	62	200

Mientras más alto es el puntaje, mayor es la discapacidad