

REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA
DE ANDALUCIA ORIENTAL

El vértigo recurrente, una cuestión de otoconias y genes

DISCURSO DE INGRESO

Pronunciado por el Académico Electo

DR. D. JOSE ANTONIO LOPEZ ESCAMEZ

Para ocupar el Sillón de Otorrinolaringología, Numero 35

Y DISCURSO DE CONTESTACION

Pronunciado por el Académico Numerario y Presidente

PROF. DR. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

EN SESION SOLEMNE CELEBRADA EN EL SALON DE ACTOS
DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA
EL DIA 4 DE OCTUBRE



Granada 2013

INDICE

Prologo	5
Perspectiva histórica de la otoneurología	13
El equilibrio, el sexto sentido	23
El síndrome vestibular episódico y la fábula del elefante sagrado	27
El vértigo posicional paroxístico benigno, la litiasis vestibular	31
Migraña vestibular, un diagnóstico emergente	41
Enfermedad de Ménière	49
Epílogo para investigadores	56
Referencias	60
Discurso de contestación, pronunciado por el Prof. D. Antonio Campos Muñoz	73

Prologo

Excmo. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental, Excmas. E Ilmas. Autoridades, Excmos. E Ilmos. Sres. Académicos, Señoras y Señores,

Soy consciente que la historia y el prestigio de esta institución a la que hoy accedo como Académico de número es tan grande que puede incluso tolerar, sin la menor convulsión, la entrada de una persona como yo, un modesto otorrino, procedente de un hospital comarcal, con pasión por la investigación de los mareos, y sin la menor capacidad de perturbar y menos de menguar su grandeza.

Sean mis primeras palabras para expresar mi más profundo agradecimiento a los Académicos que presentaron mi candidatura a esta Ilustre Corporación: el Ilmos Sres. Dr. D. Alejandro Bonetti Munnigh, D. Vicente Crespo Ferrer y D. Enrique Villanueva Cañadas.

En segundo lugar, a todos y cada uno de los Académicos, que han hecho posible mi nombramiento. Deseo que sirva esta ocasión para reiterarles, públicamente, mi profundo respeto y amistad, junto a mi agradecimiento por su apoyo para el ingreso en esta Docta Corporación.

Además, tengo que significar a muchas personas que han contribuido a mi formación como médico e investigador, comenzando por mis padres

Antonio y Josefa, que hicieron un gran esfuerzo para que yo estudiase Medicina, a todos mis profesores en la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, pero indiscutiblemente al Prof. D. Antonio Campos que fue mi maestro y *mentor* durante mi etapa como alumno interno y estudiante de doctorado en la Universidad de Granada, por quien tengo un gran respeto y admiración personal, y al que agradezco que haya aceptado contestar a mi discurso. El Prof. Campos era entonces, y es ahora, un docente brillante que sabía entusiasmar a los estudiantes de Medicina cuando le conocí en 1985. Su apoyo incondicional a mi carrera investigadora ha sido constante desde entonces. También, debo destacar al Prof. Vicente Crespo (Académico de esta institución) y al Prof. Javier Cañizares, con los que di mis primeros pasos en el laboratorio y co-directores de mi Tesis Doctoral, junto al Prof. Campos; a la Prof. Alice Warley en la Universidad de Londres y el Prof. Jochen Schacht en la Universidad de Michigan, con los que me formé durante mi etapa postdoctoral; al Dr. José Salinero Hernández y todo el equipo de profesionales del Hospital Virgen de las Nieves, que contribuyeron a mi formación como otorrinolaringólogo por su esfuerzo en reconvertir a un investigador básico en un buen clínico e iniciarme en la cirugía del oído, nariz y cuello; a todos los médicos e investigadores que han colaborado conmigo en los proyectos multicéntricos, pero especialmente debo destacar al Dr. Miguel Angel Lopez Nevot por su entusiasmo y ayuda; al Prof. José Antonio Lorente y la Prof. Marta Alarcón, por la oportunidad para consolidar un grupo de investigación en Otoneurología en el Centro de Genómica e

Investigación Oncológica de Granada. Finalmente, a todos las personas que trabajan conmigo en el Hospital de Poniente de El Ejido y en el Centro de Genómica en Granada, porque yo continuo aprendiendo todos los días de ellos y eso es lo que impulsa nuestro trabajo.

No voy a cometer el error de decir que no merezco este nombramiento, lo que sería tanto como calificar a quienes me han elegido de irresponsables y frívolos. Por el contrario, el gran respeto y alta consideración en que les tengo me impide pensar que la elección haya sido disparatada o arbitraria.

Quiero agradecer a todos los académicos su voto a un otorrino almeriense que se siente orgulloso de serlo. Almería es tierra lejana, aislada, de mar, sol y viento, y el almeriense obligado a ser un superviviente, un tipo adusto, de espíritu emprendedor: emigrantes, agricultores, marineros. El Poniente, comarca del campo de Dalias, es hoy día un crisol de culturas, lenguas y religiones reunidas en torno al mar de plástico. En éste hospital he trabajado muy feliz durante más de 14 años como otorrinolaringólogo, y tal como me dijo un Ilustre Académico de esta Corporación cuando fui a presentarme: *“Estimado amigo, creo que no ha perdido Vd. el tiempo.”*

Asisten hoy a este acto amigos, familiares y personas no vinculadas a la academia y soy consciente que mi elección pueda sorprender a aquellos que desconocen las normas de esta Docta Corporación. Los requisitos

establecidos en la convocatoria de Académico de número fueron: ser español, tener el Grado de Doctor, contar con diez años de servicio profesional, haber realizado publicaciones originales de importancia a juicio de la Corporación o tener una práctica de reconocido prestigio en la vacante a cubrir y residir en las provincias del ámbito de esta Real Corporación. Así que, aunque yo reunía estas condiciones, para ser elegido académico creo que es necesario mucho más. Aunque yo no alcanzo a ver del todo mis méritos, supongo que los académicos han descubierto en mí al menos una cierta capacidad para el trabajo y voluntad de colaboración.

Pues bien, vengo dispuesto a prestar esta colaboración con entusiasmo y humildad, convencido de que si bien la Real Academia no padecerá nuevos *mareos* con mi presencia, yo en vuestra compañía, y tal vez abusivamente, enalteceré mis conocimientos y mi cultura.

Según la costumbre establecida, yo tendría que hacer un elogio de mi antecesor en el sillón, el Ilmo. Dr. D. Ignacio Conde Pérez de la Blanca, Jefe de Servicio del Hospital en Jaén, pero sucede que no tuve la ocasión de conocerle personalmente. Su intensa actividad clínica en Jaén queda patente en sus numerosos discípulos, y fue el impulsor del estrecho vínculo que existe entre el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Jaén y esta Real Academia de Medicina.

Además, aprovecho la ocasión para agradecer la presencia de los Presidentes de los Colegios de Médicos de Almería y Jaén en este acto, con los que comparto especialidad, así como el interés por la formación continuada y que han promovido la organización de cursos de otoneurología en las sedes colegiales.

Sería imperdonable, por otra parte, que no mentase aquí al Prof. D. Miguel Ciges Juan, Catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Granada, que anteriormente también ocupó este sillón y ha sido una referencia intelectual en la Otorrinolaringología en España y fuera de ella, en una época en que muy pocos otorrinos españoles podían publicar trabajos científicos en el idioma de Shakespeare. D. Miguel Ciges apoyó con su firma la solicitud de una beca predoctoral de Formación de Personal Investigador y además, fue Presidente de mi Tribunal de Tesis Doctoral en 1993 y le tengo un gran respeto y admiración.

Pero, ¿qué es la Real Academia de Medicina y Cirugía? ¿qué aporta en el siglo XXI a la sociedad española?

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental tiene su origen en una tertulia médico-literaria granadina. Fue reconocida como Academia por Fernando VI en el año 1757. Dicha Academia se ubicaba en una botica semejante a la que existe reconstruida en Londres en el Museo Wellcome de Historia de la Medicina. Sir Henry Wellcome la compró en Granada en 1928 y la trasladó a la capital inglesa. En su

actual configuración la Real Academia de Medicina tiene su origen en la Real Cédula dictada por Fernando VII en 1830. Sus sillones han sido ocupados por algunos de los profesores más ilustres de la Facultad de Medicina de Granada, incluyendo a profesionales relevantes de la medicina y otras ciencias sanitarias de Andalucía Oriental.

En el momento presente, las Academias son corporaciones de naturaleza intelectual de la sociedad nacidas para servirla, y que tienen como misión ser un foro de opinión sobre temas científicos con las virtudes de la independencia y la excelencia. Como señalaba recientemente el Prof. D. Rafael Delgado Calvo-Flores, en su discurso de ingreso, “las Academias pueden y deben representar un catalizador que active la renovación del conjunto de la sociedad, desde la realización de sus cometidos específicos”.

Las Academias mantienen el pulso de la excelencia, del talento y del esfuerzo. La sociedad española, que sufre una decadencia moral y una depresión económica en estas primeras décadas del siglo XXI, precisa de referentes sociales e intelectuales íntegros, libres de influencias e intereses sectarios y las Academias deberían incorporar esos individuos y ponerlos al servicio de la sociedad.

Parafraseando a José Ortega y Gasset (1883-1955), “*Las Academias serían élites, minorías selectas*”. La Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental es una Corporación de hombres y mujeres

selectos, no porque sean intelectualmente superiores a los demás, sino porque se respetan y se exigen a si mismos más que los demás, acumulan dificultades y deberes y su trayectoria profesional demuestra su talento y su espíritu innovador. En este sentido, la Real Academia es una Corporación del esfuerzo, de la búsqueda del conocimiento, que se sustenta en la gran ciencia y la gran cultura, y que ha tenido la benevolencia de aceptarme en ella.

El actual Presidente de la Real Academia, el Prof. Antonio Campos ha marcado sus líneas de actuación en su discurso de toma de posesión este año (Campos, 2013):

“la elaboración de dictámenes e informes, la promoción de la ciencia médica y la formación y la difusión del conocimiento vinculado a ella. En relación con la promoción de la ciencia, nuestra Academia mantendrá y potenciará sus sesiones científicas promoviendo especialmente la síntesis, la conexión de los saberes y la pluralidad del acercamiento a los problemas, esto es aquello que constituye la razón de ser de una Academia y el sentido último del servicio que colegiadamente puede prestar a la sociedad.

“Se trata de promover, por tanto, la Academia como un lugar de encuentro para el dialogo y la unión de lo diverso, como lugar para el debate y la convergencia de las distintas especialidades y saberes médicos”.

Del mismo modo, el Prof. Enrique Villanueva Cañadas, que fuera presidente de esta Real Corporación, señala en el Prologo de la Historia de la Academia (Gutierrez-Galdo, 2003):

“La Academia será el foro de discusión de los asuntos sanitarios que preocupan a la sociedad. Las Academias tienen una dotación intelectual de primerísimo orden, en ellas se reúnen especialistas médicos de dilatada experiencia profesional y excelente preparación, las plazas se ocupan por votación entre los académicos, sin que exista ningún condicionante político, ideológico o de otra índole que nos haga perder la independencia de criterio, se dan en suma dos valores que permiten una discusión esclarecedora: la excelencia y la independencia. Este foro debe ser utilizado por la sociedad y también por las administraciones públicas, si en realidad quieren conocer la verdad sobre muchas cuestiones”.

La Real Academia de Medicina y Cirugía de Andalucía Oriental en este inicio del siglo XXI es una Corporación de Doctores que cultivan el esfuerzo con un espíritu innovador, desde la libertad individual y el respeto profesional, en sus respectivas áreas de conocimiento, en la búsqueda de la verdad.

Al incorporarme a ella, prometo fidelidad a estos valores y asumo el compromiso de servir a la sociedad.

Perspectiva histórica de la Otoneurología

Desde que realicé la Tesis Doctoral en el Departamento de Biología Celular e Histología de la Universidad de Granada en 1993, bajo la dirección del Prof. Antonio Campos, el sistema vestibular ha sido mi área de trabajo.

Déjenme pues que empiece este discurso con el recuerdo y homenaje a mis ancestros profesionales, un grupo de investigadores de la otorrinolaringología que dedicaron su vida a la otoneurología, y que sin duda alguna son referentes en esta disciplina. Ellos supieron integrar conocimientos de otras disciplinas como la anatomía, la fisiología, la patología o la informática y aunque no pretendo ser exhaustivo, no olvidare a algunos españoles, pues es sabido que nuestro mayor pecado es el cainismo, o sea la falta de reconocimiento de nuestros propios compatriotas.

Durante siglos, las investigaciones sobre el aparato vestibular y el equilibrio corporal se desarrollaron de manera dispersa, sin que los investigadores tuvieran una idea clara. Así, la patología derivada de la alteración del sistema vestibular era atribuida a alteraciones del sistema nervioso central o de la mente.

La Otología y la rama que se ocupa del sistema vestibular y del equilibrio, la Otoneurología, nacieron en Europa central a mediados del

siglo XIX, gracias a las observaciones de médicos e investigadores franceses como Pierre Flourens (1784-1867) o Prosper Ménière (1799-1862), a las descripciones anatómicas de Antonio Scarpa (1752-1832) y Alfonso Corti (1822-1876) o y a la fundación por Adam Politzer (1835-1920) de la primera clínica de Otología en Viena a finales del siglo XIX con las contribuciones de Gustav Alexander (1873-1932), Robert Barany (1876-1936) y Heinrich Neumann von Héthars (1873-1939). El primer laboratorio de investigación vestibular fue organizado por Rudolf Magnus (1873-1927) y Adrian de Kleyn (1883-1949) en Utrecht a principios del siglo XX. George Portmann (1890-1985) fundador de una Escuela de Otorrinolaringología en Bordaeux ha sido, por otra parte, una figura con gran influencia en la Otorrinolaringología española.

De todos ellos, quizás Prosper Ménière (1799-1862) sea el mayor talento. Ménière nació en Angers, Francia, en 1799, el mismo año que Napoleón Bonaparte llegó al poder. Comenzó sus estudios en el Liceo y después estudió a los clásicos en la Universidad de Angers y cursó el preparatorio de medicina. Continuó después sus estudios en París, en el Hôtel-Dieu, y se doctoró en 1828 con brillantez. Con posterioridad, ganó una plaza de asistente clínico de Dupuytren. Durante este periodo adquirió una extraordinaria pericia y atendió a centenares de heridos en las revueltas de 1830, lo que le valió para obtener una plaza de jefe clínico en la Facultad en 1832. En 1835 fue enviado a Aude y Haute-Garonne para organizar la protección y el cuidado de la población

frente a la epidemia de cólera, por lo que fue condecorado con el título de *Chevalier de la Légion d'Honneur*.

En 1861, presentó su trabajo *Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à des symptômes de congestion cérébrale apoplectiforme* a la Academia Imperial de Medicina de París. No era miembro de la Academia pues siempre le faltaron votos para poder ingresar. Ese día, acudió poca gente que, además, mostró poco interés ante una enfermedad -la sordera- que entonces se tenía como incurable. Desmintió la hipótesis que se aceptaba en la época de que el vértigo era una forma de apoplejía cerebral o de epilepsia. Afirmó que se trataba de un problema del oído interno, lo que le valió numerosas críticas. Se basó en la observación de pacientes con vértigo asociado a pérdida de audición, acúfenos y a los hallazgos de Flourens que había descrito que la ablación del canal semicircular producía una pérdida del equilibrio. También se apoyó en los resultados de la autopsia de una joven que falleció tras un ataque de sordera en la que halló exudados y alteraciones en los canales semicirculares pero no en la cóclea.

A partir de este caso, Ménière estableció las siguientes conclusiones:

- 1ª) que el aparato auditivo podía estar afectado, resultando en episodios de acúfenos y pérdida de la audición.
- 2ª) que las malformaciones del oído interno podían ser responsables de ataques repentinos de vértigo que se acompañaban de náuseas, vómitos y síncope.

3ª) que aunque los ataques eran intermitentes, la pérdida de la audición era progresiva
y 4ª) la lesión se situaba en los canales semicirculares.

Ménière señaló también que el vértigo de origen central no se asociaba a pérdida de audición y que los pacientes con vértigo auditivo no perdían la consciencia durante los ataques y publicó unas notas en la *Gazette Médicale* el 26 de junio de 1861. Este hecho creó una pequeña tormenta en el mundo médico de París. Se habían cuestionado "los principios de Hipócrates y Galeno", pero Ménière siguió coleccionando casos que publicó hasta el día de su muerte en París, el 7 de febrero de 1862, a consecuencia de una neumonía. En la siguiente década, años se reconoció su labor y fue Jean-Martin Charcot (1825-1893) quien en 1874 utilizó por vez primera el epónimo "enfermedad de Ménière". Todas sus afirmaciones serían confirmadas casi 70 años después en estudios histopatológicos y siguen vigentes hoy día.

Robert Barany (1876-1936), fue médico e investigador austriaco, constituye una figura clave en la historia de la Otoneurología, realizando estudios fundamentales de la fisiología vestibular y por ello recibió el Premio Nobel de Medicina en 1914. Su cátedra en la Universidad de Uppsala en Suecia se convirtió en el centro mundial de la Otoneurología. Como clínico describió el vértigo posicional paroxístico benigno en 1921, la causa más frecuente de vértigo recurrente.

Una mención especial merece Charles Hallpike (1900-1979), un médico y patólogo excepcional que organizó un laboratorio de hueso temporal en 1934 en Londres. En 1938, Hallpike publicó la primera descripción histopatológica del hidrops endolinfático en la enfermedad de Ménière en *Journal of Laryngology and Otology*. Simultáneamente, Kyoshiro Yamakawa publicó de forma independiente los mismos hallazgos confirmando una dilatación del sáculo y conducto coclear y un estrechamiento del saco endolinfático con un epitelio sensorial completamente normal. En 1942, sistematizó con Fitzgerald las pruebas calóricas que han constituido el estándar de la exploración vestibular durante los últimos 70 años.

En 1952, Charles Hallpike publicó con Margaret Dix un artículo fundamental en la historia de la Otoneurología: *The Pathology, Symptomatology and Diagnosis of certain common Disorders of the vestibular system* en *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. Este trabajo describía los signos y los síntomas de las tres causas de vértigo más frecuentemente diagnosticadas en el *Queen Square Hospital*: el vértigo posicional paroxístico benigno, la neuronitis vestibular y la enfermedad de Ménière. Aquí se describía la secuencia de movimientos de la cabeza y el cuerpo para provocar el vértigo posicional y que actualmente es conocida como maniobra de Dix-Hallpike. El *Queen Square Hospital* se consolidó en un centro de referencia en

Otoneurología con discípulos como Adolfo Bronstein, donde continúan acudiendo a formarse muchos otoneurólogos europeos.

Un caso especial y simbólico representa la figura de Rafael Lorente de No (1902-1990), en el momento actual que asistimos a un éxodo de investigadores postdoctorales hacia otros países, ante las dificultades para continuar una carrera investigadora en España. Lorente fue discípulo de Cajal e investigador postdoctoral con Barany entre 1924 y 1927. A su vuelta se especializó en Otorrinolaringología con el Prof. Antonio García Tapia en Madrid, pues esa era la forma habitual de muchos investigadores, obteniendo un sueldo alimenticio con el ejercicio clínico. Fue Jefe de Servicio del Hospital Marques de Valdecilla en Santander durante 1929 y 1930, donde creo un Laboratorio de Anatomía y Fisiología Vestibular, pero las dificultades económicas, le obligaron a emigrar a St. Louis, Estados Unidos donde fue contratado como Director del Laboratorio de Neuroanatomía del *Central Institute for the Deaf*. En 1936, fue contratado por el Instituto Rockefeller de New York, donde desarrolló la mayor parte de su trabajos de neurofisiología, trasladándose a Los Angeles en 1972 al *Brain Research Institute*. Lorente ha realizado contribuciones fundamentales a la Otoneurología como la descripción anatómica del reflejo vestíbulo-ocular y la organización de los sistemas auditivos y vestibular a nivel del tronco cerebral.

Harold Schuknecht (1917-1996) fue profesor de la Universidad de Harvard y Jefe de Servicio del *Eye and Ear Infirmary* de Massachusetts, y tuvo una iniciativa visionaria: la creación de un biobanco de huesos temporales humanos que superó los 1500 especímenes procedentes de pacientes con patología vestibular. Realizó contribuciones esenciales a la cirugía del oído medio y a la otopatología, confirmando las observaciones de Hallpike y Yamakawa en el hidrops endolinfático e inició la utilización de la estreptomina para el tratamiento de la enfermedad de Ménière bilateral, así como la descripción de material litiásico en la cúpula del conducto semicircular posterior en huesos temporales humanos, o sea los cálculos que causan el vértigo posicional paroxístico benigno.

Hans Heinrich Spoendlin (1927-1991) fue un clínico e investigador brillante. Se formó en el Ear Clinic de la Universidad de Zurich y el *Eye and Ear Infirmary* de Massachusetts, volviendo a Austria como Jefe de Servicio de Otorrinolaringología en la Universidad de Innsbruck. Desarrolló las técnicas para el estudio del hueso temporal y realizó contribuciones muy notables sobre la ultraestructura y la inervación de las células ciliadas y las neuronas del ganglio espiral.

Vicente Honrubia (1934) es otro caso paradigmático de la fuga de cerebros que empobrece y limita el desarrollo de nuestro País. Se inició en la Cátedra de Otorrinolaringología del Prof. Rafael Bartual junto al Dr. Jaime Marco en Valencia y realizó su Tesis Doctoral en Fisiología con

el Dr. Antonio Gallego en Madrid. Su formación postdoctoral continuó con Cesar Fernández en la Universidad de Chicago en 1960 y Lorente de No en New York en 1962. Posteriormente volvió a la Universidad Complutense de Madrid para equipar un laboratorio de Fisiología vestibular con fondos del *National Institute of Health* (NIH), pero las dificultades encontradas para su puesta en marcha le obligaron a volver a Estados Unidos, donde ha desarrollado su prestigioso trabajo en la Universidad de California en los Angeles (UCLA), en colaboración con el Dr. Robert Baloh, con quien publicó en 1979 de forma conjunta el libro *Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*, que es uno libro de referencia en la actualidad.

Los Prof. Miguel Ciges Juan y Juan Bartual Pastor son las personas que más han contribuido a la consolidación de la Otoneurología en España en el último tercio del S.XX.

Miguel Ciges Juan (1933) se formó con el Prof. Rafael Bartual en la Universidad de Valencia y ha sido un pionero de la investigación en ORL en nuestro país. Fue Catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Granada, e ingresó en el Real Academia de Medicina en 1973 con un brillante discurso sobre la evolución del aparato del lenguaje. El Prof. Ciges es Académico honorario de esta Corporación, y creó una escuela de Otorrinolaringología en Granada, que ha formado varias generaciones de otorrinolaringólogos en España.

Juan Bartual Pastor (1937) es posiblemente el otorrinolaringólogo que más ha contribuido a la divulgación de la Otoneurología en España, con sus trabajos clínicos y la organización de cursos de exploración vestibular. En 2003, le conocí en un curso que organizó en Cádiz, al que había invitado al Prof. David Zee de Jonh Hopkins, un neurólogo experto en semiología oculomotora. El Prof. Bartual realizó su Tesis Doctoral con el Prof. Dietrich Trincker en Erlangen y posteriormente se formó en la Universidad Julius-Maximilian de Würzburg con Wullstein y Kley; catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Cádiz desde 1968, ha sabido transmitir el entusiasmo a muchos discípulos que permite comprender la buena salud que goza la Otoneurología española.

El equilibrio, el sexto sentido

El equilibrio (del lat. *aequilibrium*) es el estado de un cuerpo cuando fuerzas opuestas que obran en él se compensan destruyéndose mutuamente. La idea de equilibrio como armonía de las partes dentro de un todo o esencia de belleza hace referencia a la música polifónica occidental, donde distintas notas suenan simultáneamente.

El término equilibrio se utiliza también para describir la sensatez en los actos y juicios. Una metáfora atribuida a Platón (427-347 AC) describe el equilibrio moral del hombre entre el deber y el placer:

*“El hombre es un auriga que conduce un carro
tirado por dos briosos caballos: el placer y el deber.
El arte del auriga consiste
en templar la fogosidad del corcel negro (placer)
y acompasarlo con el blanco (deber)
para correr sin perder el equilibrio”.*

Este es el dilema que atormenta al caballero *Tannhäuser* en el interior del *Venusberg* (*monte de Venus*): elegir entre la lujuria o el amor místico, entre el amor profano y el sagrado en la leyenda del siglo XVI que inspiró a Richard Wagner la ópera *Tannhäuser y el torneo de trovadores del castillo de Wartburg*. La redención a través del amor es el tema dominante de la obra de Wagner; *Tannhäuser* busca a lo largo de su

vida el equilibrio entre el amor carnal de Venus y el amor profundo y espiritual de Elisabeth, que representa a la Virgen María, pero sólo obtiene el perdón de Dios tras su muerte.

Mi aproximación al sistema vestibular ha sido un intento de conducir el carro entre la investigación y la práctica clínica, una tormenta entre ambos amores.

Los órganos de los sentidos nos permiten relacionarnos con nuestro entorno. Hasta mediados del siglo XIX, sólo se consideraban cinco sentidos: olfato, gusto, tacto, vista y oído. El neurólogo alemán Theodor Wittmaack (1817-1873) fue el primero en considerar el aparato vestibular como “el sexto sentido”. Podríamos considerar que cada sentido nos permite recibir distintos tipos de información: la vista, la radiación electromagnética o luz visible; el olfato y el gusto, mediado por receptores celulares; el tacto, las vibraciones de baja frecuencia sobre la piel y mucosas; la cóclea, la vibración mecánica de alta frecuencia y el aparato vestibular, la aceleración lineal y angular. Con estos seis sentidos obtenemos una percepción del mundo físico completa.

La orientación en el espacio y el mantenimiento del equilibrio, sea en reposo o en movimiento, resultan de la integración en el sistema nervioso central de la totalidad de las informaciones sensitivo-sensoriales que continua y simultáneamente afluyen al mismo por los

distintos canales de entrada de información: el sistema visual, las aferencias propioceptivas y el sistema vestibular.

El sistema vestibular es el encargado de integrar la información de la posición y movimiento de la cabeza y mantener una imagen nítida en la retina. Determina tanto la postura o el equilibrio estático, así como la marcha o el equilibrio dinámico. Esta función se realiza mediante el reflejo vestíbulo-ocular y los reflejos vestíbulo-espinales. Se trata de un sistema de reflejos primarios presentes en peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos. Algo esencial en los vertebrados cefálicos que permite que nos desplacemos y nuestro campo visual sea estable. El sistema vestibular se localiza en el oído interno, en el laberinto posterior y está formado por cinco receptores: tres conductos semicirculares que determinan la aceleración angular durante el movimiento en las tres dimensiones del espacio y dos receptores de aceleración lineal, el sáculo y el utrículo, que perciben los desplazamientos en los planos horizontal y vertical. Este sistema envía información a los núcleos vestibulares situados en el tronco cerebral y desde aquí a la formación reticular pontina paramediana y el fascículo longitudinal medial, que establecen conexiones con el cerebelo.

El síndrome vestibular episódico y la fábula del Elefante Sagrado

La conocida fábula hindú del *Elefante Blanco Sagrado* describe como tres sabios que eran ciegos buscaron hasta encontrar al Elefante Sagrado en una selva. Uno de los sabios se agarró a la trompa y exclamó: “es larga, rugosa y flexible”; otro se abrazó a una de las patas, diciendo: “es gruesa, fuerte, y rígida”; finalmente, el tercero se aferró a una de sus orejas y contrariado dijo: “blasfemáis, es fina, amplia y se mueve con el viento” . Para cada uno de ellos, el Elefante Sagrado era una verdad diferente y como no se entendían, decidieron marcharse cada uno por su camino, ignorando los que decían los otros. Si alguno de los sabios hubiese vuelto otro día, posiblemente habría palpado otra parte de la verdad del elefante y quizás hubiese tenido la paciencia de comprender lo que decían los otros.

El paciente con vértigo recurrente se comporta como el Elefante Sagrado y los médicos nos comportamos como estos “sabios ignorantes” que no sabemos escuchar la opinión de otros. Un paciente con vértigo puede ser evaluado por un médico de atención primaria, un otorrino y un neurólogo y posiblemente salga con tres diagnósticos; es mas, un mismo especialista puede valorar a un paciente con vértigo recurrente en dos semanas diferentes y el cuadro clínico puede ser muy diferente.

El diagnóstico del paciente con vértigo presenta una cierta complejidad debido a la ausencia de pruebas biológicas o técnicas neurofisiológicas o de imagen de elevada sensibilidad. Por tanto, el diagnóstico se basa en criterios clínicos lo que introduce un sesgo por la subjetividad del observador. Además, la variabilidad de los síntomas clínicos (inestabilidad, desequilibrio, mareo rotatorio) que pueden estar presente en el mismo paciente obliga al médico a una anamnesis y una exploración clínica sistemática para intentar discriminar la posible etiología del mismo.

La mayoría de los pacientes con vértigo pasan por fases de empeoramiento y mejoría, es decir que suele tratarse de una enfermedad recurrente, que cursa en brotes a lo largo del tiempo; esta es una de las situaciones que más preocupan a los pacientes, pues se sienten inseguros para la realización de sus actividades cotidianas.

Adolfo Azoy publicó en 1948 el primer libro escrito sobre Otoneurología en la lengua de Cervantes titulado **Vértigo** y que ya recogía las variantes semiológicas del síndrome vestibular episódico:

- a) la triada sintomática integrada por vértigo, hipoacusia y acúfenos denominada enfermedad de Ménière.
- b) Un grupo de cuadros sintomáticos donde el vértigo era el síntoma-guía, denominados síndrome menieriforme
- c) Un grupo de dolencias heterogéneo donde el vértigo era uno de los síntomas, pero no el más importante.

El trabajo de Margaret Dix y Charles Hallpike publicado en 1952 describía las tres causas de vértigo más frecuentemente diagnosticadas en el *Queen Square Hospital*: enfermedad de Ménière, neuritis vestibular y vértigo posicional paroxístico benigno, que ya había sido descrito por Barany. Sin embargo, estos cuadros clínicos pueden observarse en un mismo paciente durante su seguimiento, es decir existe un solapamiento de síntomas. Además, la observación de formas incompletas no es infrecuente entre los familiares de los pacientes con síndrome vestibular episódico.

A finales del siglo XX, los estudios epidemiológicos consiguen demostrar una asociación entre vértigo y migraña, y comienza a aceptarse a la migraña como una posible causa de vértigo recurrente. Solo en los últimos años, se han ido definiendo los criterios diagnósticos de migraña vestibular (Lempert *et al.*, 2012). La migraña es un trastorno crónico muy frecuente en la población y su agrupación en familias es conocida, sospechándose que existe un componente genético, algo que también se observa en la migraña vestibular. De esta forma ha surgido el concepto de síndrome vestibular episódico como una entidad que podría presentarse bajo diversas formas clínicas: el vértigo posicional paroxístico benigno, la neuritis vestibular (que excepcionalmente es un cuadro recurrente), la migraña vestibular o la enfermedad de Ménière. Estas formas clínicas suelen acontecer de

30

forma exclusiva en cada paciente, pero algunos pacientes pueden presentar varias de estas formas clínicas.

El vértigo posicional paroxístico benigno, la litiasis vestibular

Como afirmó Albert Einstein: “*La mayoría de las ideas fundamentales de la ciencia son esencialmente sencillas y, por regla general pueden ser expresadas en un lenguaje comprensible para todos*”. Esto es lo que ocurre con el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), el trastorno vestibular más frecuente, causado por la acumulación de pequeños cálculos en los conductos semicirculares, y posiblemente se trate de la forma de vértigo que sea mejor comprendida desde su descripción (Barany, 1921).

El mejor estudio poblacional, realizado en Alemania, ha estimado que la prevalencia del VPPB a lo largo de la vida en la población adulta es del 2.4%, mientras que la incidencia anual es 0.6% (Von Brevern *et al.* 2007). Basandose en esta estimación, unas 270,000 personas al año tendrían VPPB en España, y este sería el trastorno vestibular más frecuente. Entre la población anciana, el trastorno es posiblemente, aún más frecuente y el VPPB no reconocido podría alcanzar una prevalencia del 9% (Oghalai *et al.*, 2000). La edad de inicio se sitúa en los 49 años y la incidencia aumenta con la edad, alcanzando el 10% a los 80 años (Von Brevern *et al.* 2007).

La hipótesis que intenta explicar la fisiopatología del VPPB esta basada en una combinación de observaciones clínicas, histopatológicas y

experimentación fisiológica. La microscopia electrónica ha confirmado que los cálculos están formados por otoconias (Welling et al., 1997).

En 1995, durante el primer año de mi residencia en el Hospital Virgen de las Nieves, comencé a atender pacientes con vértigo posicional y al final del mismo tuve la oportunidad de hacer un Curso en Madrid con el Prof. Vicente Honrubia y la Prof. Susan Herdman, y allí descubrí que éste vértigo era causado por ¡piedras!... estas eran las mismas otoconias que había estudiado durante años con microscopia electrónica de barrido y microanálisis en ratones, que había sido mi Tesis Doctoral. Claro, las otoconias son cristales de carbonato calcio en interacción con la matriz proteica formada por la membrana gelatinosa en los receptores del utrículo y el sáculo (Crespo et al., 1993; Lopez-Escamez et al., 1993; Campos et al. 1994; Lopez Escamez et al., 1994). Si esta estructura se altera, las otoconias se sueltan...Cuando volví al Hospital y comencé a diagnosticar y tratar a los pacientes con maniobras posicionales (Epley, 1992), los residentes mayores y algunos adjuntos se reían de mi...pero pronto empezaron a hacer lo mismo.

El diagnóstico del VPPB se basa en la observación del nistagmo inducido por la prueba de Dix-Hallpike. Sin embargo, existen varias características del nistagmo posicional que dificultan la elaboración de una hipótesis única que permita explicar la variabilidad observada en el nistagmo entre diferentes pacientes: la latencia (tiempo que transcurre entre que la cabeza se sitúa en la posición de provocación y se inicia el

nistagmo), la adaptación o fatiga (la velocidad del nistagmo disminuye y el intervalo entre sacudidas nistágmicas aumenta) y la habituación o adaptación de la respuesta con la repetición de la prueba (House et al. 2003; Rajguru et al. 2004).

Inicialmente, se postuló que las otoconias procedentes del utrículo se desplazaban y adherían sobre la cúpula del conducto semicircular posterior; esta situación se denomina cúpulolitiasis (Schuknecht, 1969).

Actualmente, se considera más probable que los restos utriculares se acumulen en el brazo largo del conducto semicircular posterior, lo que se conoce como conductolitiasis (Moriarty, 1992). Los restos pueden aglomerarse y comportarse como un pistón sobre la endolinfa provocando un desplazamiento de la cúpula, lo que provoca el nistagmo cuando el plano del conducto semicircular se sitúa de forma que la fuerza de gravedad desplaza los restos utriculares, como ocurre durante la posición de Dix-Hallpike (Brandt y Steddin, 1993). De esta forma, el conducto semicircular se convierte en un detector de aceleración lineal del eje vertical, o detector de gravedad, activando el reflejo vestibulo-ocular del conducto posterior con la contracción de los músculos oblicuo superior ipsilateral y recto inferior contralateral.

Existen pruebas que refuerzan la implicación del conducto posterior tales como:

1º) la sección quirúrgica del nervio vestibular inferior, que inerva el conducto posterior o el bloqueo del conducto, resuelven el trastorno (Gacek, 2002).

2º) la identificación de partículas libres en el conducto posterior en el acto quirúrgico de la oclusión (Agrawal y Parnes, 2001; Gacek, 2003).

La afectación de otros conductos como el lateral, anterior o la participación simultánea de varios conductos ha sido demostrada mediante análisis vectorial del eje de rotación del nistagmo posicional (Hayashi et al., 2002; Aw et al. 2005). Además, estudios basados en pruebas rotatorias fuera del eje vertical demuestran la disfunción utricular (Von Brevern et al., 2006).

Por otra parte, diversos estudios han demostrado la paresia vestibular en algunos individuos mediante pruebas calóricas (Baloh et al., 1979; Molina et al., 2007), así como la paresia de los conductos verticales (Iida et al., 2001; Lopez-Escamez et al., 2007). Aunque la enfermedad se origina probablemente por la acumulación de un material litiásico procedente de la membrana otolítica del utrículo, algunos pacientes ya tienen una disfunción vestibular que afecta a otros conductos, luego la enfermedad no es solo una mera suelta o liberación de otoconias.

La práctica clínica demuestra que los pacientes sufren múltiples crisis de vértigo que duran segundos cuando se acuestan o se dan la vuelta en la cama. Hoy día, sabemos que existen varias formas clínicas que

pueden afectar los conductos posterior, horizontal o anterior y que en algunos casos afectan dos conductos simultáneamente. El diagnóstico se basa en la observación de un nistagmo inducido por las pruebas posicionales, denominado nistagmo posicional. En casos complejos, el nistagmo puede ser el resultado de la existencia de litiasis en varios conductos y el diagnóstico se realiza mediante el registro video-oculográfico del nistagmo posicional (Aw *et al.*, 2005; Lopez-Escamez *et al.*, 2005). Esto permite su análisis y determinar cuales son los conductos que presentan los cálculos.

Existen maniobras diagnosticas de provocación del nistagmo para cada conducto semicircular. Así, para el conducto semicircular posterior, se emplea la prueba de Dix-Hallpike descrita en 1952. El paciente está inicialmente sentado mirando al frente, se gira la cabeza 45° hacia el oído explorado, seguidamente el paciente se coloca en decúbito supino, con la cabeza girada 30° bajo la horizontal, y se observan los ojos del paciente apareciendo un nistagmo típico de breve latencia (1-5 s) y duración limitada (típicamente < 30s). Con los ojos en posición neutra, el nistagmo tiene un componente vertical, con la fase rápida hacia arriba y un componente torsional con la fase rápida hacia el oído afecto. La dirección del nistagmo se invierte cuando el paciente se vuelve a sentar, y el nistagmo se fatiga si se repite la maniobra (Dix y Hallpike, 1952).

La observación de un nistagmo horizontal de dirección cambiante al situar al paciente en decubito supino, o al realizar el DH permite establecer el diagnóstico de VPPB de conducto semicircular horizontal. Para explorar este conducto, el paciente se coloca en decúbito supino y se gira la cabeza del paciente hacia el oído explorado 90° (McClure, 1985). Aparece un nistagmo horizontal, sin componente vertical, geotrópico con la fase rápida hacia el oído explorado en la mayoría de los casos. A continuación, se gira la cabeza hacia el otro oído, identificándose un nistagmo horizontal de dirección opuesta al anterior, esto es geotrópico. Este nistagmo indica que el canalito se encuentra libre en el conducto lateral, lo que se ha denominado canalolitiasis, y es lo más frecuente.

En algunos casos, puede aparecer un nistagmo ageotrópico de dirección cambiante, lo que indica que la litiasis se encuentra adherida a la cúpula, lo que se llamó cúpulolitiasis (Shucknecht, 1969; Baloh et al., 1993).

Como hemos demostrado, el nistagmo del conducto horizontal presenta unas características cinéticas diferentes si se compara con el nistagmo vertical torsional del canal posterior. Este nistagmo horizontal es de latencia más corta (0- 3 s), la intensidad es mayor, la duración puede ser superior a 1 min y la adaptación de la respuesta o fatiga es menor que la observada en el nistagmo posicional del conducto posterior (Lopez-Escamez *et al.*, 2005). Una característica que permite identificar

el nistagmo ageotrópico es la existencia de un punto nulo o posición de la cabeza en la que no se observa nistagmo (Bisdorff et al., 2001). Este punto puede identificarse en *decubito* (rotando la cabeza hasta que el nistagmo cambia de sentido) y sedestación mediante flexión cervical anterior 30°.

La variante anterior se considera la forma menos común de VPPB, con una frecuencia del 1-24% (Aw et al., 2005; Lopez-Escamez et al., 2005; Bertholon et al., 2002). La baja incidencia de litiasis del conducto anterior se atribuye a las características anatómicas del laberinto. Las partículas del conducto anterior pueden eliminarse, debido a que el brazo posterior del canal anterior desciende directamente dentro de la cruz común y el utrículo. Se caracteriza por un nistagmo posicional con batidas hacia abajo, con un pequeño componente torsional geotrópico o ageotrópico en respuesta al DH (Aw et al., 2005) o a la maniobra de cabeza colgando (Bertholon et al. 2002). La estimulación del conducto anterior genera una respuesta oculomotora con contracción del músculo recto superior ipsilateral y al músculo oblicuo inferior contralateral, que produce el nistagmo vertical hacia abajo.

El diagnóstico se realiza con los test posicionales: la maniobra de DH estimula los conductos verticales posterior y anterior. La maniobra de cabeza en hiperextensión en *decubito* (cabeza colgando) en línea media puede ser útil para demostrar el nistagmo vertical que bate hacia abajo, sugerente de VPPB de canal anterior (Bertholon et al., 2002). El

diagnóstico diferencial entre las dos variantes verticales, se basa en la dirección del componente vertical de la fase rápida de la respuesta nistágmica durante el DH (Jackson *et al.*, 2007).

La litiasis puede ocurrir simultáneamente en varios conductos semicirculares, lo que puede dificultar el diagnóstico y tratamiento. La observación de nistagmo posicional con componente vertical durante la prueba de Dix-Hallpike a ambos lados obliga a ser prudentes pues la afectación de dos conductos es probable. En estos casos, puede ser útil la maniobra descrita por Steddin y Brandt para diferenciar el VPPB del conducto posterior unilateral que simula nistagmo bilateral (Steddin y Brandt, 1994).

En 2003, pudimos conseguir un equipo de video-oculografía SMI en el Hospital de Poniente y comenzamos a registrar el nistagmo posicional. Hasta entonces, el diagnóstico se hacía mediante la observación del nistagmo a ojo descubierto o con gafas de Frenzel. El empleo de la video-oculografía para el registro del nistagmo posicional en pacientes con VPPB ha permitido determinar el eje de rotación del nistagmo y la identificación de los conductos implicados en la generación del mismo (Hayashi *et al.*, 2002; Aw *et al.*, 2005). Además, esta tecnología ha demostrado que la incidencia de nistagmo posicional atípico es superior en individuos con VPPB a las estimaciones realizadas previamente y ha mejorado su diagnóstico y tratamiento (Nakayama y Epley, 2005; Lopez-Escamez, 2008). El nistagmo posicional atípico

incluye las variantes de los conductos anterior y horizontal, así como el nistagmo posicional múltiple (observado en varias pruebas posicionales), que sugiere la existencia de litiasis simultánea en varios conductos semicirculares (Lopez-Escamez et al., 2005).

El tratamiento del VPPB ha cambiado drásticamente durante los últimos 30 años. En la década de los 70, los pacientes empleaban sedantes vestibulares para los síntomas y eran advertidos de no realizar los movimientos que provocasen el vértigo. En 1980, Thomas Brandt propuso unos ejercicios de habituación, donde el paciente repetía los movimientos que provocaban la crisis de vértigo, con el objetivo de conseguir una adaptación de la respuesta de los núcleos vestibulares (Brant, 1980). Estos ejercicios posicionales de habituación, que causan la liberación y dispersión de las partículas situadas en la cúpula o libres en el conducto, eran mal tolerados por muchos pacientes y no prevenían la recurrencia de las crisis.

En la actualidad, el tratamiento del VPPB tiene por objetivo transportar las partículas litiásicas desde el conducto semicircular afecto hasta el utrículo. Las maniobras fueron inicialmente descritas por Alain Semont en 1988 (Semont et al., 1988) y John Epley en 1992 (Epley), de forma independiente. Semont proponía una maniobra basada en la aceleración de la cabeza mediante desplazamientos realizados en una camilla para conseguir la dispersión de las partículas, que fue denominada maniobra liberadora de partículas. Los resultados

publicados inicialmente fueron excelentes, sin embargo, muchos clínicos encuentran esta maniobra difícil de realizar en ancianos y en pacientes obesos.

La maniobra descrita por Epley y las modificaciones posteriores realizadas por Lorne Parnes (Parnes y Price-Jones, 1993), conocida como maniobra de reposición de partículas, se ha hecho la más popular y se emplea como tratamiento del VPPB. Existen maniobras terapéuticas específicas para cada variante clínica, las cuales presentan una elevada efectividad a corto plazo, pero creo que narrarles esta historia podría resultar hipnótica y petrificar a toda la audiencia resultando en un enclave de megalitos similar a los alineamientos de Carnac en Bretaña, lo que me obliga a cambiar de tercio, a sabiendas que esto podría inducirles un dolor de cabeza pasajero.

Migraña vestibular, un diagnóstico emergente

A lo largo de la historia muchos personajes como Julio Cesar, Charles Darwin, Sigmund Freud, Richard Wagner and Lewis Carroll han sido pacientes con migraña.

La migraña y el vértigo recurrente son dos motivos de consulta muy frecuentes en atención primaria, que ocasionan un problema de salud de gran magnitud con repercusiones tanto personales como socio-laborales. En Europa, la migraña tiene una prevalencia del 14% (Stovner, 2010), mientras que el vértigo vestibular afecta al 7,4% de la población general en algún momento de su vida (Neuhauser, 2005). Estos dos síntomas a menudo coexisten en un mismo paciente (Lempert y Neuhauser, 2009). Varios estudios de casos y controles han mostrado como el mareo y el vértigo son más frecuentes en pacientes con migraña comparado con controles ajustado por edad y sexo (Kayán y Hood, 2004; Vuković, 2007). Del mismo modo, los pacientes con vértigo recurrente, padecen con más frecuencia migraña que los individuos controles correspondientes (Neuhauser, 2001).

La migraña vestibular es la segunda causa más frecuente de vértigo recurrente tras el VPPB, y la primera causa de vértigo recurrente espontáneo afectando al 1% de la población adulta (Neuhauser, 2006). La MV está infradiagnosticada probablemente por varias circunstancias: el episodio de MV puede tener una duración muy

variable, desde segundos hasta varios días, incluso en un mismo paciente y muchas veces falta la relación temporal con la cefalea migrañosa, lo que llevó en el pasado a considerar estos síntomas como un tipo de aura sin migraña o un equivalente migrañoso (Lempert *et al.*, 2012).

Hasta ahora se han empleado distintos términos para referirse a esta entidad clínica: vértigo migrañoso, vértigo o mareo asociado a migraña, vestibulopatía relacionada o inducida por la migraña. Todos estos términos, aunque sinónimos, han sido unificados por el Comité para la Clasificación de los Trastornos Vestibulares de la *Barany Society* en 2012, recomendándose el término de migraña vestibular. Así, muchos de los enfermos diagnosticados de vértigo recurrente benigno o enfermedad de Ménière vestibular probablemente correspondan también a esta misma entidad, sobre todo si padecen de migraña.

En la actualidad, y al igual que ocurre con la migraña, no disponemos de un marcador biológico para diagnosticar la MV. Varios autores han propuesto criterios diagnósticos para la MV a partir de la historia clínica.

La definición actual incluye dos categorías diagnósticas: migraña vestibular y migraña vestibular probable. La definición de migraña vestibular ha ganado considerablemente en precisión pues exige un mínimo de 5 episodios de síntomas vestibulares, una historia personal

de migraña según los criterios de la *International Headache Society* (ha desaparecido la historia familiar como criterio alternativo) y que al menos el 50% de los episodios de síntomas vestibulares se asocien con migraña (al menos 3 episodios de migraña asociados con síntomas vestibulares).

La fisiopatología de la migraña es compleja y no es aún bien comprendida (Cutrer, 2010). La hipótesis más aceptada para la migraña con aura es la depresión cortical propagada (*DCP*). Se trata de una despolarización neuronal masiva y transitoria propagada por la corteza cerebral desde el lóbulo occipital hacia delante y que obedece a una onda de despolarización, provocada, probablemente, por aumento en la hendidura sináptica de K^+ y aminoácidos excitadores como el glutamato. Así, los antagonistas de los receptores NMDA y de los canales de Na^+ voltaje-dependientes inhiben la DCP (Tozzi et al., 2012),

Hoy día, el dolor se explica por una activación anómala de centros monoaminérgicos troncoencefálicos como el *locus coeruleus* y los núcleos del rafe, que llevaría a una hipersensibilidad cortical anómala en la que la DCP activaría las aferencias vasculares de las neuronas del núcleo del nervio trigémino (sistema trigémino-vascular) liberándose neuropéptidos vasoactivos, como la sustancia P, la neuroquinina A y el péptido vinculado al gen de calcitonina (CGRP). Estas moléculas producen una inflamación vascular neurógena en los vasos meníngeos que activaría a su vez las mismas terminaciones del nervio trigémino.

La información nociceptiva se transmitiría por el ganglio del trigémino para hacer después sinapsis con neuronas de segundo orden en el complejo trigémino-cervical. A continuación, la señal se transmitiría al núcleo ventral posterior del tálamo contralateral desde donde se proyectaría hacia la corteza somatosensorial, implicada en la percepción y localización del dolor. Según este modelo, la cefalea migrañosa es consecuencia tanto de una activación periférica de las aferencias vasculares del sistema trigémino-vascular, como de una activación central dependiente del estructuras troncoencefálicas que, a su vez, por vía refleja parasimpático produciría una vasodilatación de los vasos meníngeos. En el caso de la migraña sin aura, la fisiopatología está menos clara al resultar difícil explicar la activación del sistema trigémino-vascular en ausencia de DCP.

Estos mismos mecanismos han sido considerados para explicar la fisiopatología de la MV; sin embargo, todavía son meras hipótesis y las bases moleculares son desconocidas (Cherchi, 2011). Se desconoce si el origen de la MV es central o periférico, de hecho unos pacientes muestran signos de disfunción vestibular central mientras que otros presentan un síndrome vestibular periférico (Kayán y Hood, 1984; von Brevern, 2005; Teggi, 2009). El vasoespasmo de la arteria auditiva interna es una de las hipótesis más antiguas para explicar el inicio agudo del vértigo y/o hipoacusia, el nistagmo espontáneo periférico, los déficits vestibulares persistentes e incluso la relación de la MV con la EM. La depresión cortical con la subsiguiente hipoperfusión podría

afectar a estructuras del tronco encéfalo y explicar así crisis recurrentes de corta duración, pero no el nistagmo posicional durante la fase aguda ni la paresia canalicular (Celebisoy, 2008). El papel del *locus coeruleus* y de los núcleos del rafe también cobra sentido en la fisiopatología de la MV al considerar las proyecciones serotoninérgicas desde estas estructuras hacia los núcleos vestibulares. Así, la existencia de aferencias serotoninérgicas desde el núcleo dorsal del rafe hacia los núcleos vestibulares podría explicar que una disminución de serotonina facilitará la activación del sistema trigémino-vascular (Hamel, 2007). Igualmente, los neurotransmisores y los neuropéptidos involucrados en la migraña con aura, como el CGRP, tienen también un efecto neuromodulador sobre el sistema vestibular que podría explicar, al menos en parte, la fisiopatología de la MV.

En la actualidad, la hipótesis más prometedora para explicar la existencia tanto de una disfunción central como periférica quizás sea la de la canalopatía ya que otros trastornos paroxísticos que también cursan con migraña y vértigo, como la migraña hemipléjica familiar y la ataxia episódica tipo 2, resultan de mutaciones en el gen CACNA1A, que codifica la subunidad α_1 del canal del calcio voltaje dependiente Ca(V)2.1 tipo P/Q (Ducros, 2001).

La migraña es una enfermedad compleja con múltiples fenotipos. La susceptibilidad depende tanto de factores genéticos como ambientales (Maher y Griffiths, 2011). Recientemente, varios estudios de asociación

a escala genómica han identificado variantes de susceptibilidad para la migraña (Anttila et al., 2010; Freilinger et al., 2012). El estudio de esta susceptibilidad genética podría aclarar los mecanismos fisiopatológicos responsables de la migraña. La mayoría de los estudios familiares de migraña se han centrado en la migraña hemipléjica familiar, una forma rara de migraña con aura que tiene un patrón de herencia autonómica dominante. Se han identificado mutaciones en 4 genes que determinan canales iónicos (CACNA1A, ATP1A2, SCN1A y PRRT2) que estarían implicados en las variantes de migraña hemipléjica familiar (www.orpha.net) Ello ha llevado a considerar que se trata de canalopatías en las que se altera la excitabilidad neuronal, por incremento del K⁺ y glutamato en la sinapsis, disminuyendo el umbral para desencadenar la DCP.

El estudio genético en enfermedades que muestran una co-morbilidad con la migraña puede contribuir a un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en su génesis.

Un estudio de asociación genómica de 3202 pacientes con migraña y 40062 controles ha identificado un marcador (rs1835740) entre los genes MTDH y PGCG, que posiblemente se trata de un elemento regulador del gen MTDH (Anttila, 2010). La proteína MTDH disminuye la expresión del gen SCL1A2, que codifica el transportador de glutamato EAAT2 en el cerebro, lo que indica que la regulación del glutamato en la sinapsis es clave en la migraña (Boycott, 2008; Dallas, 2007). En otro estudio de asociación genómica, los marcadores rs2651899,

rs10166942 y rs11172113 sugieren que los genes PRDM16, TRPM8 y LRP1 son genes implicados en la fisiopatología de la migraña. TRPM8 codifica para un proteína diana en el dolor neuropático, mientras que LRP1 se co-localiza con el receptor NMDA en neuronas (Andreou, 2009), lo que indica el papel central de la homeostasis del glutamato en la fisiopatología de la migraña (Gázquez y López-Escámez, 2011).

La migraña vestibular tiene un componente familiar indiscutible y se han descrito varias familias con múltiples casos, habiéndose identificado varios loci mediante análisis de ligamiento en 1q31, 4q24, 5q35, 11q o 22q12, lo que indica gran heterogeneidad genética (Bahmad et al. 2006; Lee et al., 2006). Sin embargo, los genes causales de estas formas familiares no han sido identificados. Como hemos señalado, el gen CACNA1A es de particular interés ya que sus mutaciones causan diversos fenotipos que cursar con migraña y trastorno del equilibrio tales como la migraña hemipléjica familiar tipo 1, la ataxia espinocerebelosa tipo 6 y la ataxia episódica tipo 2.

La secuenciación del genoma y exoma completos en MV para buscar variantes alélicas *ex novo* y muy raras con alta penetrancia posiblemente pueda descubrir algunos de estos genes (Kiezun A *et al.* 2012), pero como la conjunción de mareo y cefalea puede amedrentar a buena parte de la audiencia, va llegando el momentos que me aproxime al último de los trastornos que nos ocupa y preocupa en nuestro

48

quehacer diario, el que fuese brillantemente descrito por Proper
Ménière.

Enfermedad de Ménière

La Enfermedad de Ménière (EM) es un trastorno crónico multifactorial de etiología desconocida caracterizado por hipoacusia neurosensorial progresiva, acúfenos, plenitud ótica y crisis de vértigo recurrente (MIM 156000). Aunque presenta bastante heterogeneidad clínica y el curso clínico no es predecible, las crisis de vértigo pueden alcanzar una duración de hasta varias horas, y el paciente presenta náuseas y vómitos, lo que limita bastante las actividades cotidianas (Saijadi, 2008). Después de una crisis, el paciente tiene inestabilidad y una marcha atáxica con alteraciones de los reflejos vestíbulo-espinales y vestíbulo-oculares durante varios días o semanas, lo que limita su movilidad y aumenta el riesgo de caídas. Aunque los síntomas se han atribuido a la acumulación de endolinfa en el laberinto (hidrops endolinfático) durante décadas (Merchant *et al.*, 2005), la progresión de la hipoacusia no está relacionada con el hidrops y la lesión de los nervios coclear y vestibular parece determinar el pronóstico de la enfermedad (Anne *et al.*, 2007; Bixenstine *et al.*, 2008). La EM se inicia generalmente entre la 3^a-6^a década de la vida, provoca un impacto significativo sobre la persona, su productividad laboral y la calidad de vida percibida con implicaciones psicológicas, laborales y económicas muy relevantes. Así, el 30% de los pacientes pierde su empleo a causa de su enfermedad y el 15% no puede conducir un coche.

La historia natural de la EM es bien conocida. Las crisis de vértigo afectan por igual a ambos sexos y oídos. El número de episodios de vértigo es mayor en los primeros años de la enfermedad y luego disminuye progresivamente (Perez-Garrigues *et al.*, 2008). La EM puede afectar a ambos oídos hasta en un 40% de los pacientes y este es uno de los factores que más repercuten sobre la calidad de vida del individuo (Lopez-Escamez *et al.*, 2009).

La EM es un trastorno clínico heterogéneo y complejo, que posiblemente resulta de la interacción de múltiples factores genéticos, epigenéticos y medioambientales. Existen varias evidencias epidemiológicas que indican que la EM podría tener una base genética:

a) la prevalencia es mayor en población de origen europeo que asiática o africana y dicha prevalencia no se modifica entre los emigrantes asiáticos en California (Ohmen *et al.*, 2013).

b) la frecuencia de EM familiar es 8-9% (Hietikko *et al.*, 2013) y el riesgo de recurrencia entre hermanos (λ_s) es 48 veces superior al esperado en la población española (Requena *et al.*, 2013).

c) la concordancia entre los escasos casos de gemelos monozigóticos es superior a la de gemelos dicigóticos (Requena *et al.*, 2013).

Nuestra hipótesis es que un grupo significativo de pacientes con EM presenta una susceptibilidad genética que determina una respuesta inmune alterada y este subgrupo formaría parte de la enfermedad autoinmune del oído interno (EAIO); así, la EAIO sería un continuum

que podría incluir varias formas de presentación: la hipoacusia neurosensorial bilateral rápidamente progresiva, la hipoacusia neurosensorial unilateral con vértigo diferido (hidrops endolinfático retrasado), la hipoacusia asociada a otras enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, Síndrome de Cogan) y un subgrupo de EM autoinmune. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que los pacientes con EM presentan una prevalencia superior a la esperada en la población de enfermedades autoinmunes sistémicas, tales como lupus, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante (Gazquez *et al.*, 2011), y algunos pacientes con LES presentan hipoacusia neurosensorial y disfunción vestibular asociada.

Por otra parte, hemos encontrado que variantes alélicas del gen MICA, que es el ligando para el receptor NK2GD en linfocitos T y células NK, determinan el curso clínico de la hipoacusia neurosensorial en pacientes con EM (Gazquez *et al.*, 2012). Además, variantes alélicas del gen TLR10 son más frecuentes en pacientes con EM bilateral que en casos con afectación de un solo oído o controles (Requena *et al.*, 2013), lo que sugiere que podría existir una alteración de la respuesta inmune innata que parece condicionar la progresión de la enfermedad. Así, como la EM es la forma clínica más frecuente de hipoacusia neurosensorial entre todas las anteriores, podría servir como modelo de enfermedad para identificar las rutas bioquímicas y definir la arquitectura genética de la EAIO.

Las evidencias de que existe una alteración inmunológica en la EM se basan en diversos hallazgos clínicos y analíticos. Los pacientes con EM presentan una prevalencia elevada de hipersensibilidad a alérgenos respiratorios (Banks *et al.*, 2012) y suelen mejorar con un tratamiento antialérgico dirigido que incluye la evitación e inmunoterapia (Derebery *et al.*, 2010).. Otras evidencias que sostienen la etiología inmune son la identificación de inmunocomplejos circulantes y la presencia de depósitos de IgG en el saco endolinfático de algunos pacientes con EM (Hausler *et al.*, 1988). Además, diversos autoanticuerpos como anticuerpos antinucleares, antifosfolípido y anti-heat shock protein 70 se han investigado en pequeñas series de pacientes con EM con resultados no concluyentes.

Las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son marcadores genéticos de varias enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo I, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico. Diversos alelos del gen HLA-DBR1 han sido asociados a la EM en población japonesa, coreana y española con EM bilateral (Lopez-Escamez *et al.*, 2007), aunque estos hallazgos no han sido todavía observados en estudios de replicación posteriores.

La EAOI se caracteriza por hipoacusia neurosensorial bilateral con periodos de exacerbación que son causados por un estímulo alérgico no bien conocido. Se caracteriza por una respuesta inmune con liberación

de citoquinas proinflamatorias como TNF α (Svrakic *et al.*, 2012) e IL-1 β (Pathak *et al.*, 2011). Estas citoquinas pueden ser liberadas por los macrófagos o los *macrofagos-like* melanocitos de la coclea que se sitúan en la estría vascular en la barrera hemato-fluido intraestrial (Zhang *et al.*, 2012). Así, la EAOI se desarrollaría por la existencia de unos epitopos en antígenos medioambientales con reactividad cruzada con proteínas del oído interno, pues los pacientes con EAOI presentan una elevación de IL-1 β y la exposición a extracto fúngico de células mononucleares de estos pacientes podría generar una sobreexpresión de IL-1 β e IL-6.

Como la EAOI, la EM puede responder al tratamiento con corticoides. Así, diversos estudios abiertos han descrito mejorías audiométricas parciales en el 58-72% de los casos con hipoacusia bilateral y en el 30% de casos con enfermedad limitada a un oído. Esta respuesta a esteroides depende de la expresión de la forma soluble del receptor tipo 2 de IL-1 (sIL1R2), que es un receptor señuelo, que se une a IL-1 β de forma irreversible e inhibe la señal de IL-1 β (18). Así, la dexametasona induce la expresión de sIL1R2 en células mononucleares de pacientes con EAOI que responden a esteroides (Vambutas *et al.*, 2009), lo que sugiere que podría ser un mecanismo para inhibir la señal proinflamatoria de IL-1 β y prevenir la progresión de la hipoacusia.

Los estudios de casos y controles de genes candidatos realizados en una cohorte de pacientes españoles han encontrado asociación en la EM

bilateral con el gen DRB1 en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (Lopez-Escamez *et al.*, 2007) y la variante alélica rs2476601 del gen PTPN22, que codifica una tirosin fosfatasa en linfocitos T y regula la respuesta del receptor de células T (Lopez-Escamez *et al.*, 2010). Sin embargo, los estudios de replicación no han podido confirmar estos hallazgos. Las enfermedades autoinmunes con autoanticuerpos elevados producen un daño tisular. Así, los receptores Fcγgamma se unen a subtipos de IgG y modulan la eliminación de inmunocomplejos circulantes (CIC). El daño en el oído interno podría estar mediado por CIC. En este sentido, hemos estudiado variantes funcionales de los receptores CD16A (FcγRIIIa*559A>C, rs396991) and CD32A (FcγRIIa*519A>G, rs1801274) en pacientes con EM. Sin embargo, no encontramos CIC elevados en la mayoría de los pacientes durante las intercrisis y las variantes funcionales de los genes CD16A y CD32 no se asocian con la EM (Lopez-Escamez *et al.*, 2011). Los resultados negativos de los estudios de asociación en EM pueden explicarse por la falta de poder estadístico, pues solo un subgrupo de estos enfermos tendría una EAOL.

Ante la dificultad de obtener muestras de miles de pacientes y datos clínicos asociados y el coste económico que representa un estudio de asociación genómica, nuestra estrategia se ha centrado en la búsqueda de familias con varios casos de EM y la secuenciación del exoma completo para identificar mutaciones nuevas exclusivas de los casos familiares. La heterogeneidad clínica y la prevalencia de la EM augura

muchos años de trabajo hasta que validemos estos nuevos genes mediante ensayos funcionales en modelos celulares.

James Watson (1928), uno de los descubridores de la estructura de ADN, por el que recibió el premio nobel de Medicina, y Director del proyecto Genoma Humano, afirmó en 1989: "*We used to think our fate was in our stars. Now we know, in large measure, that our fate is in our genes*".

El descubrimiento de los genes que determinan la susceptibilidad para la EM y el desarrollo de modelos *in vitro* de enfermedad con las mutaciones de interés, permitirá desarrollar nuevas terapias para la misma.

Epílogo para investigadores

Como ya señalara Sócrates (470-399 AC) *“La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades”* y una de las mayores satisfacciones del trabajo de investigación es descubrir nuestros errores, para así aproximarnos hacia el conocimiento de los mecanismos de la enfermedad.

La Otoneurología es una ciencia que cumplirá 100 años en 2014, centenario del Premio Nobel otorgado a Robert Barany, pero el conocimiento de los mecanismos moleculares y la fisiopatología del síndrome vestibular episódico es algo bastante desconocido. La investigación de los trastornos vestibulares está aun en sus primeros pasos y no existen apenas grupos en Europa o Estados Unidos dedicados a este tema.

Aunque mi esfuerzo y dedicación a la investigación del vértigo han sido considerables en los últimos 20 años, en un intento de compensar mis limitaciones, la dificultad que ha supuesto no disponer de un laboratorio de investigación y un equipo de trabajo estable y organizado explica que los resultados obtenidos y su contribución a la Otoneurología puedan calificarse de modesta.

La investigación científica en el siglo XXI se ha convertido en un proceso de producción industrial que exige a los investigadores un curriculum

excepcional, que permita la obtención de financiación durante un periodo continuado en el tiempo, para poder alcanzar resultados y generar conocimiento científico y patentes. Lamentablemente, esto no asegura una carrera asistencial ni académica en España y la historia del investigador emigrante, como Lorente de No y Vicente Honrrubia, se continua repitiendo en nuestros días. La consolidación e integración de grupos de investigación estables en el Sistema Sanitario de nuestro país, tal y como ocurre en otros países europeos, parece la única forma de evitar el desahucio intelectual que estamos sufriendo.

Voy ahora a simbolizar la condición preocupante que vive en nuestros días la ciencia en España. Antonio Machado (1875-1939) escribía en sus recuerdos de sueño, fiebre y duermivela:

*¡Tan-tan! ¿Quién llama, di?
¿Se ahorca a un inocente en esta casa?
Aquí se ahorca, simplemente.*

En estos años de depresión, la Universidad y el Sistema Sanitario se están viendo sometidos a una reorganización sin precedentes en nuestra historia reciente. Así, la asfixia económica que está siendo aplicada de manera sistemática sobre todas las estructuras de investigación que tiene España, puede conducir al exterminio de nuestra ciencia, llevando a la sociedad española a una miseria

intelectual y económica, y un estado de malestar social de consecuencias impredecibles.

¿Hay solución ante este Holocausto científico? ¿Tiene la sociedad española un plan de contingencia para formar a los investigadores de las próximas generaciones y detener el éxodo actual?

Sinceramente no lo sé; pero, posiblemente corresponda a las Universidades un papel central en la reorganización de nuestra estructura social y económica, preservando el talento científico en España. La Real Academia de Medicina de Andalucía Oriental debe actuar como el microscopio que amplifique la visibilidad del trabajo de los investigadores en biomedicina. Personalmente, creo que la Real Academia y la Universidad de Granada pueden y deben incorporar investigadores de excelencia a su capital intelectual, investigadores que trabajen en la frontera del conocimiento, y que son los que podrán ejercer de células madre para regenerar nuestro tejido científico a través de sus discípulos en las próximas décadas.

Parafraseando a Martin Luther King (1929-1968), me gustaría decir que yo también tengo un sueño. El sueño de que un día tendremos al menos una Universidad española entre las cien mejores del mundo. Y eso será posible cuando las universidades en España eleven sus resultados científicos hasta situarlos en niveles de liderazgo europeo. En este contexto, a la Universidad de Granada le corresponde ese

liderazgo en nuestro País, y a la Facultad de Medicina, un papel protagonista en la construcción de un *cluster* biosanitario de excelencia en el sur de Europa.

Yo tengo el sueño de que un día nuestros hijos y nietos vivirán en un país más desarrollado, donde los investigadores serán considerados profesionales esenciales para nuestro sistema productivo, y no tengan que emigrar para hacer investigación. Y espero, sinceramente, que ese país sea España.

Me toca ya dejar de hablar, pero no voy a olvidar a las personas que más esfuerzo han hecho para que yo pueda estar hoy en esta Real Corporación. Mercedes, mi mujer, dotada de un espíritu luchador en los momentos difíciles de nuestra vida, y, sobre todo, que ha sido y es una madre excepcional para nuestros hijos Antonio y Javier; a ellos, por las horas robadas, quiero dedicar este discurso.

He dicho.

Referencias

Agrawal SK, Parnes LS. Human experience with canal plugging. *Ann NY Acad Sci* 2001; 942: 300-305.

Anne S, Kisley LB, Tajuddin ST *et al.* Molecular changes associated with the endolymphatic hydrops model. *Otol Neurotol* 2007; 28: 834-841.

Andreou AP, Goadsby PJ. Therapeutic potential of novel glutamate receptor antagonists in migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009; 18: 789-803.

Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS *et al.* International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010; 42(10):869-73.

Aw ST, Todd MJ, Aw GE, et al. Benign positional nystagmus. A study of its three-dimensional spatio-temporal characteristics. *Neurology* 2005;64:1897-905.

Bahmad F Jr, DePalma SR, Merchant SN, Bezerra RL, Oliveira CA, Seidman CE, Seidman JG. Locus for familial migrainous vertigo disease maps to chromosome 5q35. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009; 118: 670-6.

Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. *Neurology* 1993; 43:2542-9.

Baloh RW, Sakala SM, Honrubia V. Benign paroxysmal positional nystagmus. *Am J Otolaryngol* 1979; 1: 1-6.

- Banks C, McGinness S, Harvey R, Sacks R. Is allergy related to Meniere's disease? *Curr Allergy Asthma Rep* 2012; 12: 255-60.
- Barany R. Diagnose von Krankheitsercheinungen in berciche des otolithenapparates. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1921, 2: 434-437.
- Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, *et al.* Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalolithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:366-72.
- Bixenstine PJ, Maniglia MP, VasANJI A, Alagramam KN, Megerian CA. Spiral ganglion degeneration patters in endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 2008; 118: 1217-23.
- Bisdorff AR, Debatisse D. Localizing signs in positional vertigo due to lateral canal cupulolithiasis. *Neurology* 2001, 25: 1085-8.
- Boycott HE, Wilkinson JA, Boyle JP, Pearson HA, Peers C. Differential involvement of TNF alpha in hypoxic suppression of astrocyte glutamate transporters. *Glia*. 2008; 56: 998-1004.
- Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for bening paroxysmal positional vertigo. *Arch Otolaryngol* 1980, 106: 484-485.
- Brandt T, Steddin S. Current view of the mechanism of benign paroxysmal positional vertigo: cupulolithiasis or canalolithiasis. *J Vestib Res* 1993; 3: 373-82.
- Campos, A., López-Escámez, J.A., Crespo, P.V., Cañizares F.J. y Baeyens, J.M. Gentamicin ototoxicity in otoconia: quantitative electron probe X-ray microanalysis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1994, 114: 18-23.

Campos Muñoz A. Discurso de Toma de Posesión del presidente de la Academia de Medicina de Andalucía Oriental en la sesión inaugural del Curso Académico 2013. 25 de Enero de 2013.

Celebisoy N, Gökçay F, Sirin H, Biçak N. Migrainous vertigo: clinical, oculo-graphic and posturographic findings. *Cephalalgia*. 2008; 28(1):72-7.

Cherchi M, Hain TC. Migraine-associated vertigo. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011 44: 367-75.

Crespo PV, López-Escámez JA, Cañizares FJ, Campos, A. X-ray microanalytical determination of P, S and K in the gelatinous membrane of the utricle. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*, 1993, 113: 176-180.

Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol*. 2010; 30: 120-30.

Dallas M, Boycott HE, Atkinson L, Miller A, Boyle JP, Pearson HA, Peers C. Hypoxia suppresses glutamate transport in astrocytes. *J Neurosci*. 2007; 27(15):3946-55.

Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and its relation to Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 1047-58.

Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Proc R Soc Med* 1952, 45: 341-354.

Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaut E, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001; 345: 17-24.

Epley J. The canalith repositioning procedure for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107: 399-404.

Epley JM Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 154-61.

Epley JM. Positional vertigo related to semicircular canalithiasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:154-161.

Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.* 2012 Jun 10; 44(7): 777-82.

Gacek RR, Gacek MR. Results of singular neurectomy in the posterior ampullary recess. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spect* 2002, 64: 397-402.

Gacek RR. Pathology of benign paroxysmal positional vertigo revisited. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003, 112: 574-82.

Gazquez I, Lopez-Escamez JA. Genetics of recurrent vertigo and vestibular disorders. *Curr Genomics* 2011,12: 443-50

Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, Perez-Garrigues H, Gonzalez-Oller C, Acosta L, Lopez-Escamez JA. High Prevalence of Systemic Autoimmune Diseases in Patients with Menière's Disease. *PLoS ONE.* 2011; 6 (10): e26759.

Gazquez I, Moreno A, Aran I, Soto-Varela A, Santos S, Perez-Garrigues H, Lopez-Nevot A, Requena T, Lopez-Nevot MA, Lopez-Escamez JA. MICA-STR A.4 is associated with slower hearing loss progression in patients with Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2012; 33:223-229.

Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. International Headache Genetics Consortium. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet.* 2012 Jun 10; 44(7): 777-82.

Hain TC, Squires TM, Stone HA. Clinical implications of a mathematical model of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann NY Acad Sci* 2005, 1039: 384-94.

Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia.* 2007 Nov; 27(11):1293-300.

Hausler R et al. C3 and C1q complement deposits in the membranous labyrinth of patients with Meniere's disease. *Adv Otorhinolaryngol* 1988, 42: 116-122.

Hayashi Y, Kanzaki J, Etoh N *et al.* Three-dimensional analysis of nystagmus in benign paroxysmal positional vertigo. New insights into its pathophysiology. *J Neurol* 2002, 249: 1683-8.

Herdman SJ. Advances in the treatment of vestibular disorders. *Physical Therapy* 1997, 77: 602-618.

Hietikko E, Kotimäki J, Sorri M, Männikkö M. High incidence of Meniere-like symptoms in relatives of Meniere patients in the areas of Oulu University Hospital and Kainuu Central Hospital in Finland. *Eur J Med Genet* 2013; 56: 279-85.

Hilton M, Pinder D. The Epley (canalith repositioning manoeuvre) for benign positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, 1: CD003162.

Honrubia V, Baloh RW, Harris MR, et al. Paroxysmal positional vertigo syndrome. *Am J Otol* 1999;20:465-70.

House MG, Honrubia V. Theoretical models for the mechanism of benign paroxysmal positional vertigo. *Audiol Neurotol* 2003; 8:91-99.

Iida M, Hitouji K, Takahashi M. Vertical semicircular canal function: a study in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2001 Suppl 545: 35-37.

Jackson LE, Morgan B, Fletcher JC Jr, Krueger WW. Anterior canal benign paroxysmal positional vertigo: an underappreciated entity. *Otol Neurotol* 2007, 28: 218-22.

Jacobson GP, Calder JH. A screening version of the dizziness handicap inventory (DHI-S). *Am J Otol* 1998, 19: 804-808.

Kayan A, Hood JD. Neuro-otological manifestations of migraine. *Brain*. 1984 ;107 (Pt 4):1123-42.

Kentala E, Pyykko I. Vertigo in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543: 20-2.

Kiezun A, Garimella K, Do R *et al*. Exome sequencing and the genetic basis of complex traits. *Nat Genet* 2012, 44: 623-630.

Lee H, Jen JC, Wang H, Chen Z, Mamsa H, Sabatti C, Baloh RW, Nelson SF. A genome-wide linkage scan of familial benign recurrent vertigo: linkage to 22q12 with evidence of heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 2006; 15(2): 251-8.

Lempert T, Gresty MA, Bronstein AM. Benign paroxysmal positional vertigo: recognition and treatment. *Br Med J* 1995, 311: 489-91.

Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal canal benign positional vertigo. *Laryngoscope* 1996; 106: 476-8.

Lempert T. Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; 67: 1028-33.

Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol.* 2009;256: 333-8.

Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012 ;22: 167-172.

López-Escámez JA, Crespo PV, Cañizares FJ, Campos A. Standards for quantification of elements in the otolithic membrane by electron probe X-ray microanalysis: calibration curves and electron beam sensitivity. *J Microsc*, 1993, 171: 215-22

López-Escámez JA, Cañizares FJ, Crespo PV, Baeyens JM, Campos A. Electron probe microanalysis of gentamicin-induced changes on ionic composition of the vestibular gelatinous membrane. *Hear Res*, 1994, 76: 60-66.

Lopez-Escamez JA, Gámiz MJ, Fernandez-Perez A, Gomez-Fiñana M, Sanchez-Canet I. Impact of treatment on health-related quality of life in patients with posterior canal benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2003, 24: 637-641.

López Escamez JA, Gámiz MJ, Fernandez-Perez A, Gomez-Fiñana M. Long-term outcome and of relapses and health-related quality of life in bening paroxysmal positional vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2005, 262: 507-511.

Lopez-Escamez JA, Molina MI, Gamiz MJ, Fernandez-Perez AJ, Gomez M, Palma MJ, Zapata C. Multiple positional nystagmus suggests multiple

canals involvement in benign paroxysmal positional vertigo. *Acta Otolaryngol* 2005, 125:95-61.

Lopez-Escamez JA, Molina MI, Gamiz MJ. Anterior semicircular canal benign paroxymal positional vertigo and positional down beating nystagmus. *Am J Otolaryngol* 2006, 27: 173-8.

Lopez-Escamez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Perez-Garrigues H, Aran I, Lopez-Nevot MA. HLA-DRB1*1101 allele may be associated with bilateral Meniere's disease in southern european population. *Otol Neurotol* 2007; 28: 891-5.

Lopez-Escamez JA, Viciano D, Garrido-Fernandez P. Impact of bilaterality and headache on health-related quality of life in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118: 409-16.

Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Acosta L, Moreno A, Gazquez I, Perez-Garrigues H, Lopez-Nevot A, Lopez-Nevot MA. Association of a functional polymorphism of PTPN22 encoding a lymphoid protein phosphatase in bilateral Meniere's disease. *Laryngoscope* 2010, 120: 103-7.

Lopez-Escamez JA, Saenz-Lopez P, Gazquez I, Moreno A, Gonzalez-Oller C, Soto-Varela A, Santos S, Aran I, Perez-Garrigues H, Ibañez A, Lopez-Nevot MA. Polymorphism of CD16A and CD32 Fcγ receptors and circulating immunocomplexes in Meniere's disease: a case-control study. *BMC Med Genet* 2011; 12: 2.

Maher BH, Griffiths LR. Identification of molecular genetic factors that influence migraine. *Mol Genet Genomics*. 2011; 285: 433-46.

Merchant SN et al. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol* 2005; 26: 74-81.

McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaringol* 1985;14:30-5.

Molina MI, Lopez-Escamez JA, Zapata C, Vergara L. Monitoring of Caloric Response and Outcome in patients with benign paroxysmal Positional Vertigo. *Otol Neurotol* 2007, 26: 798-800.

Molina MI. Monitorización de la función vestibular y calidad de vida en pacientes con VPPB. Tesis Doctoral, 2007. Universidad de Granada.

Moriarty , Rutka J, Hawke M. The incidence and distribution of cupular deposits in the larynx. *Laryngoscope* 1992; 102: 56-59.

Nakayama M, Epley JM. BPPV and variants: improved treatment results with automated, nystagmus-based repositioning. *Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 107-112, 2005.

Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology*. 2001; 56: 436-41.

Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005; 65: 898-904. Errata en: *Neurology*. 2006 24;67: 1528.

Núñez RA, Cass SP, Furman JM. Short- and long term outcomes of canalith repositioning for benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 122: 647-52.

Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, Steward MG, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 122: 630-634.

Ohmen JD et al. Genetic Evidence for an Ethnic Diversity in the Susceptibility to Ménière's Disease. *Otol. Neurotol.* 2013 Apr. 17.

Otsuka K, Suzuki M, Furuya M. Model experiment of benign paroxysmal positional vertigo mechanism using the whole membranous labyrinth. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 515-18.

Parnes L, Price-Jones R. Particle repositioning maneuver for benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993, 102: 325-31.

Parnes LS, Agrawal SK, Atlas J. Diagnosis and management of benign paroxysmal positional vertigo (BPPV). *CMAJ.* 2003, 169 :681-93.

Pathak S et al. IL-1 is Overexpressed and Aberrantly Regulated in Corticosteroid Nonresponders with Autoimmune Inner Ear Disease. *J Immunol.* 2011 19; 186(3):1870-1879.

Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008; 134: 1149-1154.

Rajguru SM, Ifediba MA, Rabbitt RD. Three-dimensional biomechanical model of benign paroxysmal positional vertigo. *Ann Biomed Eng* 2004; 32: 831-46.

Requena T, Gazquez I, Moreno A, Batuecas A, Aran I, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Perez N, Perez-Garrigues H, Lopez-Nevot A, Martin E, Sanz R, Perez P, Trinidad G, Alarcon-Riquelme ME, Teggi R, Zagato L,

Lopez-Nevot MA, Lopez-Escamez JA. Allelic variants in TLR10 gene may influence bilateral affectation and clinical course of Meniere's disease. *Immunogenetics* 2013; 65: 345-55.

Requena T, Espinosa-Sanchez J, Cabrera S, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Teggi R, Perez P, Batuecas-Caletrio A, Fraile J, Aran I, Martin E, Benitez J, Pérez-Fernández N, Lopez-Escamez JA. Familial clustering and genetic heterogeneity in Meniere's disease. *Clinical Genetics*. 2013 (en prensa)

Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet* 2008; 118: 1556-60.

Schuknecht HF. Cupulolithiasis. *Arch Otolaryngol* 1969, 90: 765-78.

Semont A, Freyss G, Vitte E. Curing the BPPV with a liberatory maneuver. *Adv Otorhinolaryngol* 1988; 42:290-3.

Svrakic M et al. Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:1052-58.

Steddin S, Brandt T. Unilateral mimicking bilateral benign paroxysmal positioning vertigo. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994, 120: 1339-41.

Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11: 289-99

Szabo S. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) assessment instrument. In: Spilker B (ed). *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*, Lippincot- Raven Publishers, Philadelphia, 1996, pp 355-362.

- Teggi R, Colombo B, Bernasconi L, Bellini C, Comi G, Bussi M. Migrainous vertigo: results of caloric testing and stabilometric findings. *Headache*. 2009; 49: 435-44.
- Tozzi A, de Iure A, Di Filippo M, Costa C, Caproni S, Pisani A, Bonsi P, Picconi B, Cupini LM, Materazzi S, Geppetti P, Sarchielli P, Calabresi P. Critical role of calcitonin gene-related peptide receptors in cortical spreading depression. *PNAS* 2012, 109: 18985-90.
- Vannucchi P, Giannoni B, Pagnini P. Treatment of horizontal semicircular canal benign paroxysmal positional vertigo. *J Vestib Res* 1997; 7: 1-6.
- Von Brevern M, Zeise D, Neuhauser H, Clarke AH, Lempert T. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain*. 2005; 128: 365-74.
- Von Brevern M, Radtke A, Lezius, Feldmann M, Ziese T, Lempert T. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo. A population-based study. *JNNP* 2007, 78: 710-5.
- Von Brevern M, Schmidt T, Schonfeld U, Lempert T, Clarke AH. Utricular dysfunction in patients with benign paroxysmal positional vertigo. *Otol Neurotol* 2006; 27: 92-6.
- Vuković V, Plavec D, Galinović I, Lovrenčić-Huzjan A, Budisić M, Demarin V. Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache*. 2007; 47: 1427-35.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992, 30: 473-483.

Welling DB, Parnes LS, Bakaletz LO, Brackmann DE, Hinojosa R. Particulate matter in the posterior semicircular canal. *Laryngoscope* 1997; 107: 90-94.

Zhang W et al. Perivascular-resident macrophage-like melanocytes in the inner ear are essential for the integrity of the intrastrial fluid-blood barrier. *PNAS* 2012;109: 10388-93.

Discurso de Contestación

ILMO. PROF. D. ANTONIO CAMPOS MUÑOZ

Excmo. Sr Presidente del Instituto de Academias de Andalucía
Excmos e Ilmos. Sres Académicos
Sras. y Sres.

Una de las responsabilidades que debe asumir un académico de número en una Real Academia es pronunciar, si recibe el encargo preceptivo para ello, el discurso de recepción de un nuevo académico.

Aunque no existe una norma previamente establecida al respecto sobre quién debe hacerlo la junta de gobierno asigna dicha responsabilidad a alguno de los académicos proponentes de la candidatura o al académico de número que conozca, en mayor grado, la trayectoria personal y profesional del académico que ingresa.

En el caso que esta tarde nos ocupa, la junta de gobierno ha acordado que, con independencia de mi actual condición de presidente de la Academia, debo ser yo la persona, el académico de número, que asuma el honroso encargo de pronunciar el discurso de recepción al discurso de ingreso de nuestro nuevo académico del sillón de Otorrinolaringología Don José Antonio López Escamez. El argumento que ha considerado es que soy, posiblemente, el miembro de la Academia que conoce desde hace más tiempo la brillante trayectoria de nuestro nuevo compañero de Corporación.

Aceptar el encargo es por tanto para mí no solo una obligación que asumo con un claro sentido del deber, mal presidente sería si no cumpliera las decisiones de la Academia, sino también un motivo de enorme satisfacción personal porque, en efecto, mi conocimiento del nuevo académico es antiguo y data de mediados de los años ochenta cuando el hoy académico iniciaba sus estudios de medicina en nuestra Facultad. Aunque los profesores tratamos de conocer en la medida de lo posible a nuestros alumnos resulta muy difícil por distintas razones llegar a tener un conocimiento cabal de todos ellos. Existen algunos, sin embargo, que por su comportamiento y actitud nos llaman de inmediato la atención. José Antonio López Escamez fue sin duda uno de ellos y desde que lo conocí, con apenas dieciocho años, tuve la intuición de que su carrera médica no iba a ser nunca ni rutinaria ni mediocre.

Tres son, a mi juicio, los atributos más importantes que yo destacaría en su trayectoria vital y curricular: inteligencia, voluntad y ambición. Intentaré en este discurso justificar las razones de esta afirmación a medida que describo los avatares de su biografía.

Inteligencia

Suele afirmarse que la inteligencia humana no está del todo inscrita en el repertorio que traemos al nacer y que la herencia que recibimos solo puede explicar la mitad o poco más de la inteligencia de un individuo. El resto de la inteligencia que podamos llegar a alcanzar la tenemos que adquirir. El joven José Antonio López Escamez que yo conocí, como

alumno de histología en la Facultad de Medicina de Granada, a mitad de los años ochenta era ya a esa edad un joven provisto de una extraordinaria inteligencia.

Una inteligencia que en gran parte venia dada genéticamente por su padres, pero que nuestro nuevo académico fue también adquiriendo en esa Almería de los años sesenta y setenta que comenzaba a despegar de su letargo de siglos para llegar a convertirse actualmente en la capital de Andalucía con mas alta renta per cápita. En esa Almería nace en 1966 nuestro protagonista y desde muy joven da muestra de curiosidad e interés por todo. En la modesta tienda de bicicletas que regenta su padre ayuda en lo que puede a la vez que cursa brillantemente sus estudios primarios y su bachillerato descubriendo y sintiendo que su verdadera vocación es la de investigar cosas nuevas y que la medicina podría ser para ello un excelente cauce con el que lograr su sueño, un cauce pragmático, pero un cauce. Las lecturas de Asimov, el estímulo de algunos de sus profesores pero, sobre todo, el apoyo sin límite de su familia y la beca que consigue al efecto van a confluir para que el sueño de hacerse médico, el sueño de investigar pueda comenzar en la Facultad de Medicina Granada el curso académico 1984-1985.

¿Qué puede llevar a un niño y a un adolescente a querer a ser investigador, a querer investigar? Imitación, fabulación, fantasía, curiosidad, reconocimiento, Es posible, pero cuando un adolescente que así piensa deviene finalmente en investigador, como ocurre en

nuestro caso, creo que hay que ser algo más riguroso en el análisis. A mi juicio no puede descartarse en modo alguno que aquellos individuos en los que esto ocurre sean , en general, portadores de una potente inteligencia relacional, esto es, de una inteligencia capaz de formular preguntas y respuestas innovadoras correlacionando datos y situaciones muy diversas, distintas y distantes; una inteligencia y una mentalidad en suma inquisidora y correlacionadora del mundo. La historia de los grandes investigadores está llena de jóvenes atrevidos en el pensar y en el hacer. Basta leer el libro “Recuerdos de mi infancia y juventud” de Don Santiago Ramón y Cajal para comprobar lo que es un joven imaginativo capaz de correlacionar cosas, de naturaleza muy distinta, al servicio de sus propios objetivos.

Permítanme que les cuente como descubrí la inteligencia relacional de José Antonio López Escamez a los pocos meses de su llegada a Granada. Al terminar de explicar mi clase sobre la histología del Bazo y comentar su papel como reservorio sanguíneo invité a los alumnos a que me preguntasen las posibles dudas que les hubieran podido surgir de mi explicación en clase. José Antonio levanto la mano y me preguntó:

-Mire, tengo una duda importante. Si la sangre queda retenida y circula muy lentamente en el interior del bazo es evidente que el bazo debe ser un órgano muy rico en anticoagulantes porque si no es así la sangre estancada y almacenada en el interior acabará formando un gran coagulo.

Jamás me había formulado esa pregunta y tuve que responder que no sabía la respuesta. Se trataba de un excelente ejemplo de inteligencia correlacional.

Desde ese día le invite a incorporarse al Departamento como alumno interno, oposición que gano sin ningún problema meses más tarde. A partir de ese curso, todos los años cuento esta anécdota a los alumnos cuando explico el bazo como ejemplo de la importancia que tiene formular buenas preguntas para acceder al conocimiento y de cómo hay que correlacionar la información y los datos para preguntar y para responder. Por supuesto cito a su autor y solo he ido cambiando el lugar en el que estaba desarrollando su actividad. Un alumno llamado José Antonio López Escamez, que hoy es alumno interno, que hoy es becario, que hoy es residente, que hoy es médico en el hospital de Poniente en Almería, me hizo al terminar la clase esta preguntay así desde entonces año tras año hasta nuestros días. A partir del curso próximo tendré ya que decir: un alumno, José Antonio López Escamez, que ya es académico, etc.

Voluntad

La voluntad, como ha escrito Enrique Rojas es una fuerza más importante que la inteligencia. Sin voluntad para alcanzar la meta no hay éxito posible, sin voluntad no hay orden, ni constancia, ni

posibilidad alguna de llegar. Enrique Rojas afirma también que la voluntad es un indicador de la madurez personal y que para desarrollarla es fundamental tener objetivos claros, precisos, bien delimitados y estables.

José Antonio López Escamez es un hombre con voluntad, un hombre que ha demostrado a lo largo de toda su trayectoria biográfica y profesional poseer el empuje y la determinación necesaria para alcanzar sus metas. A mi juicio la fuerza de voluntad de nuestro nuevo académico se ha puesto de relieve a tres niveles: voluntad de formación, voluntad de ejecución y voluntad de superación.

Su voluntad de formación es verdaderamente encomiable, desde el modo de aprender a dominar el inglés a través de un curso por correspondencia que le compra su padre hasta su decisión de no hacer el MIR de otorrinolaringología sin antes haber culminado sus cuatro años como becario del Plan de Formación de Personal investigador del Ministerio de Educación y su doctorado para cuya realización recibió la beca García Torres de esta Real Academia. Su formación, ya desde ese momento, se extendió a importantes centros extranjeros el *Guy's and St. Thomas' Hospital* de la Universidad de Londres, el *Kresge Hearing Research Institute* de la Universidad de Michigan en Ann Arbor o el *Vestibular Neurophysiology Laboratory*, de la Universidad de John Hopkins- a los que accedió con las correspondientes becas del Ministerio de Educación. Durante su periodo de residencia su voluntad

de formación se centra en adquirir toda la experiencia clínica y quirúrgica posible para poder ejercer con autonomía, como cirujano responsable, en una especialidad tan heterogénea y compleja como es la Otorrinolaringología por las distintas áreas que abarca. Durante ese periodo logra realizar 827 intervenciones y de ellas en 461 lo hace como cirujano principal. De su voluntad de formación continuada en las distintas áreas de su especialidad y en técnicas y recursos para la investigación da idea el elevado número de cursos, 115, a los que ha asistido para completar su formación.

Su voluntad de ejecución, esto es de ejercer con excelencia probada tanto en el ámbito asistencial como en el investigador, su especialidad de otorrinolaringología, es buena prueba el elevado número de reconocimientos profesionales que posee y el de sus indicadores nacionales e internacionales de investigación. A nivel asistencial tiene reconocida la certificación de calidad en el nivel excelente en Otorrinolaringología por la Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía y a nivel académico la acreditación como profesor contratado doctor en docencia e investigación por la ANECA sin haber estado oficialmente vinculado a ninguna Universidad. Sus indicadores de excelencia en el ámbito de la investigación son también muy relevantes: El número total de sus artículos alcanza la cifra de 76, la mayoría publicados en revistas científicas de la mayor relevancia como *American Journal of Otolaryngology*, *Laryngoscope*, *Hearing Research*, *Journal of Vestibular Research*, *Otology and Neurotology*, *Journal of Microscopy*,

European Journal of Human Genetics, Current Genomics, PLOS one, etc.; su índice H es de 11 y el impacto acumulado de su publicaciones, solo en los últimos cinco años, es de 39.3.

En su día su tesis doctoral obtuvo el Premio extraordinario y asimismo fue nombrado Académico correspondiente de esta Real Corporación. En el momento presente preside el Comité para la establecer el consenso mundial sobre los criterios diagnósticos en la enfermedad de Ménière de la Barany Society, que es la Sociedad científica mundial de referencia en este tipo de patología.

Además de poseer una clara voluntad de formación y una decidida voluntad de ejecución José Antonio López Escamez tiene una extraordinaria voluntad de superación ante las dificultades y las limitaciones que ha encontrado en su camino, limitaciones que han estado vinculadas fundamentalmente al medio en el que ha ejercido su trabajo profesional. Resulta evidente que aunque el Hospital de Poniente de El Ejido -donde nuestro protagonista ha desarrollado y desarrolla su trabajo- posee un buen nivel hospitalario, no es, obviamente, un hospital de tercer nivel ubicado en la proximidad de una universidad y, por tanto, dotado con servicios, infraestructuras y equipos que hacen más fácil el desarrollo de una actividad investigadora tal y como habitualmente la entendemos. Esta situación que para otros hubiera sido una perfecta excusa para el conformismo no ha limitado, en modo alguno, el horizonte investigador de nuestro

nuevo académico. Primero, articula un grupo de investigación hasta conseguir su reconocimiento oficial por la Junta de Andalucía, el grupo de Otoneurología CTS 495, y luego, uno tras otro, va consiguiendo sucesivos proyectos de investigación, autonómicos, nacionales e internacionales, en convocatorias públicas de concurrencia competitiva. Son en su conjunto diez los proyectos que aporta desde su llegada a El Ejido y son, precisamente, esos proyectos los que le han permitido, a la vez que dotar de equipamiento al centro, abordar y resolver los distintos problemas de investigación que se ha ido sucesivamente planteando. Pero al discurrir su investigación en algunos ámbitos por derroteros inabordables en el medio en el que la desarrolla, su voluntad de superación le lleva a solicitar el programa de incentivos que permite a un profesional de sistema de salud disponer de uno o dos días libres a la semana para dedicarlos en exclusiva a la investigación. José Antonio López Escamez aprovecha esta oportunidad para venir esos días a Granada al Centro de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO) en cuyas instalaciones puede realizar estudios genéticos de distinta naturaleza en las enfermedades vestibulares que investiga.

Ambición

La ambición tiene mala fama y por eso cuando una persona dice de otra que es ambiciosa parece querer vejarla, invalidar sus méritos o tratar de minusvalorar o de anular sus logros. A mi modo de ver la mala fama de la ambición tiene su origen en los distintos sentimientos, la avidez, la codicia o la avaricia que con frecuencia la contaminan. La afirmación de

Unamuno según la cual a los españoles nos sobra codicia y nos falta ambición constituye un ejemplo excelente de la necesidad de separar el grano de la paja, en este caso la ambición de la codicia, para dar a la primera todo el sentido de estímulo y de proyección positiva que, sin duda, posee.

Pedro Laín ha definido la ambición como el afán de hacer o de ser; un afán que se dirige hacia el logro de un objetivo concreto o hacia una realización de carácter personal. A mi juicio la ambición es, sin embargo, algo más primario que el solo afán de hacer algo o de ser alguien. Shakespeare lo expresa magistralmente a mi modo de ver en "Macbeth", al definir la ambición como "la espuela que se clava en los flancos del deseo" para hacer que estos cabalguen con mayor premura y decisión hacia la meta.

Creo que José Antonio López Escamez es un hombre ambicioso, positivamente ambicioso, que, en el sentir de Shakespeare espolea hacia el futuro sus deseos con la intención de llegar a ser un "alguien" concreto y de poder hacer un "algo" determinado. ¿Qué alguien quiere ser y que algo quiere hacer José Antonio López Escamez? A mi juicio un médico y un investigador situado a la altura de su tiempo, un médico y un investigador capaz de practicar e investigar una otorrinolaringología que no tenga más límite en el ámbito profesional que el propio devenir de la enfermedad y, en el ámbito científico, que las fronteras que sea capaz de poner a su imaginación y a su creatividad.

Con los trazos que acabo de esbozar creo que puede dibujarse el retrato de José Antonio López Escamez, la primera misión que tiene que cumplir el académico que pronuncia el discurso de recepción. Es el retrato de un hombre inteligente, muy inteligente; de un hombre con voluntad de saber, de ejercer con excelencia y de no rendirse y es, finalmente, el retrato de un hombre que tiene la ambición necesaria para no quedar al margen del tiempo que le ha tocado vivir.

El discurso que esta tarde ha pronunciado y que ahora muy brevemente voy a comentar, segunda misión del académico que pronuncia el discurso de recepción, es una buena prueba de su personalidad y del rigor y planificación con el que aborda todos sus quehaceres intelectuales y profesionales

Su discurso es en efecto una pieza ensayística rica en contenido científico, reflexiones y símbolos. Voy a analizarlo con brevedad, tratando de situar el tema que nos propone en el contexto general de la medicina y en el contexto personal de su autor. Como cualquier discurso clásico el texto tiene prologo y epílogo. El prologo dirigido a una audiencia lógicamente heterogénea parece destinado a situar en escena el acto académico que hoy nos ocupa y a resaltar la trascendencia del mismo. Entre esa audiencia se encuentra su familia, la de origen, sus padres y hermano, y la que el mismo ha construido con su esposa e hijos. Aprovecho para felicitarlos muy efusivamente pues a

ellos corresponde también, y en no poca medida, el protagonismo de este acto.

El núcleo del discurso versa, como acabamos de oír, sobre las alteraciones del equilibrio vinculadas al sistema vestibular y especialmente sobre al vértigo como síntoma cardinal de referencia de dicha patología. Al modo igualmente clásico su exposición posee planteamiento, nudo y desenlace y asimismo como ocurre en algunas de las mejores obras del siglo de oro o como ocurre a veces en el momento actual, por ejemplo con Albert Boadella, el autor hace también su incursión en la propia representación del relato.

En relación con el planteamiento, primer apartado del discurso, lo primero que hace nuestro nuevo académico es poner en práctica el principio Lainiano de que nadie conoce verdaderamente una ciencia si su conocimiento no es histórico a la vez que actual. Por eso describe, y sitúa históricamente con una gran precisión y capacidad de síntesis, las distintas aportaciones realizadas para identificar las diversas entidades clínicas existentes, para establecer con claridad los procedimientos diagnósticos y para explicar el origen y la patogenia de dichas entidades. Por su discurso transiten entre otros figuras como Prosper Ménière, Robert Barany, Charles Hallpike, Rafael Lorente de No, Hans Heinrich Spöndlin o Vicente Honrubia que han contribuido decisivamente a esclarecer el conocimiento del sistema vestibular y su patología. Me satisface muy especialmente la referencia al Profesor

Miguel Ciges, que es académico honorario de nuestra corporación y que ha sido durante muchos años catedrático de otorrinolaringología en nuestra Facultad de Medicina. Su contribución ha sido a mi juicio la más importante e influyente en la otorrinolaringología española en la segunda mitad del siglo XX y su preocupación por impulsar la investigación en su especialidad verdaderamente encomiable. Ocupar el que fuera su sillón en esta casa debe constituir para quien hoy lo hace, y así estoy seguro que ocurre, una gran responsabilidad, un gran estímulo y, sobre todo, un legítimo orgullo.

En el segundo apartado del discurso, incardinado en este contexto histórico, nuestro nuevo académico nos plantea el nudo, esto es la complejidad y las dificultades que genera el diagnóstico y la interpretación etiopatogénica del denominado síndrome vestibular episódico y la distinta aproximación clínica con la que abordan dicho síndrome los distintos especialistas médicos en su propio ámbito de conocimiento. El resultado es la existencia de varias entidades clínicas – el vértigo posicional paroxístico benigno, la migraña vestibular o la enfermedad de Ménière- que comparten el vértigo en su sintomatología y que pueden presentarse de forma exclusiva o en forma secuencial o conjunta

En el tercer apartado del discurso, lo que nos propone José Antonio López Escamez, es el desenlace; es decir, como en los últimos años la investigación básica ha podido ir esclareciendo la biopatología que

subyace a dichos procesos y como la investigación clínica, motivadora de la primera, está logrando diagnósticos cada vez más precoces y precisos y tratamientos cada vez más innovadores y sorprendentes. En este apartado el autor del discurso, de la obra, se incorpora al relato y nos cuenta –cosa que no está al alcance de muchos poder hacer- su contribución original al desenlace, esto es al esclarecimiento de algunas de estas patologías.

En relación con el vértigo posicional paroxístico benigno sus estudios han demostrado la presencia de litiasis – las otoconias que analizó en su tesis doctoral- en más de un conducto semicircular y lo ha hecho además utilizando para ello un novedoso registro del nistagmo posicional a través de un sistema videooculográfico que consiguió instalar en el Hospital de Poniente en El Ejido. Este hallazgo tiene además importantes consecuencias terapéuticas pues orientar la movilidad según el conducto afectado es decisivo para poder liberar las partículas litiásicas y que estas se dirijan al utrículo.

En relación con la enfermedad de Ménière los estudios de nuestro nuevo académico han relacionado, como hemos podido oír en su discurso, alteraciones de genes vinculados a la respuesta inmune innata con el desarrollo y la progresión de la enfermedad, lo que abre una puerta extraordinaria a una mejor interpretación etiopatogénica y a unas nuevas posibilidades terapéuticas hasta ahora inexploradas.

De lo expuesto por José Antonio López Escamez en el núcleo del discurso, y que muy sucintamente he intentado incardinar en el contexto de la medicina y de su autor, permítanme tres últimos comentarios a modo de síntesis:

1º estamos ante una persona que nos demuestra en su quehacer diario inteligencia para asociar lo diverso, voluntad para intentarlo y ambición para estar, en este caso, en la frontera de su especialidad, los tres atributos de su personalidad a los que hice referencia al comienzo de mi intervención.

2º estamos ante una persona que ha ejercido su trabajo clínico e investigador en un hospital que está catalogado asistencialmente como un hospital de nivel básico, y que demuestra que para hacer grandes cosas, como ha ocurrido tantas veces en la historia de la ciencia y la medicina, lo importantes, como suele decir mi maestro el Prof. Gómez Sánchez, es lo que hay desde el frontal hacia adentro y no desde el frontal hacia afuera. Recordemos en este sentido el reciente premio nobel a Marshall y Warren por su descubrimiento del origen infeccioso de la úlcera péptica con *Helicobacter pylori* que realizaron en un modesto hospital australiano y no en un centro de investigación generosamente financiado.

3º estamos, por último, ante una persona que ha abierto con su investigación básica y clínica nuevas rutas de esperanza en la patología

del vértigo y los trastornos del equilibrio y que por estar en plena madurez puede no solo avanzar a través de esas rutas sino incluso llegar a grandes e importantes metas.

En el epílogo de su discurso nos invita a reflexionar sobre las circunstancias en las que hoy transcurre la investigación y sobre la dificultad de hacer compatible una carrera científica y una carrera clínica. Comparto sus afirmaciones y su preocupación pero quiero ser algo más optimista. La historia de la investigación en España es la de un progresivo avance, desde hace muchos años, con momentos de más aceleración y momentos de más estancamiento, Los científicos no somos ni podemos ser una casta privilegiada inmune a la situación general que vive nuestro País, pero tenemos el derecho a exigir que no exista tampoco ninguna otra casta y que las propuestas imaginativas que nacen de los propios científicos y de los propios profesionales sean, en estos difíciles tiempos, consideradas y tenidas en cuenta por las autoridades responsables para hacer posible lo imposible en nuestras universidades y hospitales.

Y ahora para finalizar quiero expresar mi satisfacción como Presidente por que esta Real Academia pueda contar a partir de ahora entre sus miembros con un profesional de la medicina del prestigio del Dr. López Escamez. A José Antonio le son sin duda aplicables las palabras del poeta americano Henry Longfellow “las alturas a las que llegan los grandes hombres no son fruto de repentinos vuelos. Mientras sus

compañeros dormían, ellos escalaban arduamente por las noches". Por eso, para todos nosotros y para la Academia su figura representa un verdadero ejemplo de la España que queremos y soñamos: una España inteligente, una España voluntariosa y una España ambiciosa en todos y cada uno de sus ámbitos.

Antes de terminar, expresar y expresarte un deseo en nombre propio y en el de toda la Academia y hacerlo citando un texto de Einstein en el que el genio, posiblemente más grande del siglo XX, utiliza dos palabras que sin duda, estoy seguro, forman parte del paisaje mas afectivo de nuestro nuevo académico: la palabra bicicleta que decoró su infancia y la palabra equilibrio que ha hecho lo propio con su vida adulta. Dice Einstein "La vida es como montar en bicicleta. Para mantener el equilibrio hay que seguir pedaleando". Y ese es mi deseo y el de todos los miembros de la Academia: que, como hasta ahora, sigas pedaleando y escalando arduamente por las noches, al servicio del saber, al servicio de los seres humanos que sufren y al servicio de nuestra querida España, tan necesitada hoy de nuestro trabajo y nuestros desvelos.