

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**ASOCIACIÓN ENTRE ACTIVIDAD REFLEJA VESTÍBULO-CÓLICA Y
DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO EN ADULTOS MAYORES**

JUAN PABLO FAÚNDEZ ASTUDILLO

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGISTER EN NEUROCIENCIAS**

Director de Tesis: Prof. Dr. Paul Délano Reyes

2018

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magíster presentada por el candidato

JUAN PABLO FAÚNDEZ ASTUDILLO

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de Magíster en Neurociencias en el Examen de Defensa de Tesis rendido el día 1 de Junio de 2018.

**Prof. Dr. Paul Délano Reyes
Director de Tesis
Departamento de Neurociencias
Universidad de Chile**

COMISION INFORMANTE DE TESIS

Prof. Dr. Hayo Breinbauer Krebs

Prof. Dr. Juan Cristóbal Maass Oñate

Prof. Dr. Gonzalo Farías Gontupil

**Prof. Dr. José Luis Valdés Guerrero
Presidente Comisión**

A mis padres, Patricia y Marcelino

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi Director de Tesis, Dr. Paul Délano, por haberme dado la oportunidad de trabajar en sus proyectos y confiar en mis habilidades, además de abrirme las puertas al mundo de la investigación y a sus laboratorios, lugares donde conocí personas y amigos admirables. Agradezco especialmente a la Dra. Carolina Delgado, a Chama Belkhiria y a Macarena Ipinza por su apoyo durante mi investigación.

Este trabajo no habría sido posible de realizar sin la cooperación de las personas que participaron en el estudio y de sus familias. Estaré siempre agradecido con ustedes.

Quiero dar las gracias a los amigos que conocí durante este período en el programa de Neurociencias, quienes me han acompañado y apoyado estos últimos años, especialmente a Patricia, Enrique, Nicolás y Samuel. Además, quisiera agradecer a mis amigos Tracy, Hans, Leonardo, Marión y Felipe, por sus interminables muestras de alegría y cariño en los momentos buenos y en los difíciles que viví durante este tiempo.

También doy las gracias a mis compañeros del Departamento de Fonoaudiología de la Universidad de Chile, quienes me ayudaron de distintas formas durante este proceso. Agradezco especialmente a mis amigos Nelson, Ximena, Daniela, Macarena, Camilo y Felipe.

Quiero agradecer a mis padres y a mi hermana Pamela, por su apoyo incondicional en mis proyectos académicos y personales, por su confianza y comprensión y porque son quienes me han motivado a desarrollarme en el aspecto académico desde hace mucho tiempo.

Aunque no los nombre específicamente, muchas gracias a todas las personas que estuvieron presente durante este proceso de desarrollo personal y académico.

Por último, quiero agradecer al proyecto FONDECYT 1161155 y al Proyecto Anillo ACT1403 por permitir y facilitar la realización de este trabajo.

ÍNDICE

Resumen de siglas.....	3
Resumen.....	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Sistema vestibular y vías de proyección en el sistema nervioso central.....	7
Función vestibular y habilidades neuropsicológicas.....	11
Hipótesis.....	22
Objetivos.....	23
Material y método.....	24
Participantes.....	24
Pruebas y procedimientos aplicados.....	26
Análisis de datos.....	34
Resultados.....	36
Discusión.....	77
Conclusiones.....	89
Referencias.....	91

RESUMEN DE SIGLAS

cVEMP: Cervical vestibular evoked myogenic potential (potencial evocado miogénico vestibular cervical).

vHIT: Video – Head impulse test.

TMT: Trail making test.

CBTT: Corsi block tapping test.

FCSRT: Free and cued selective reminding test

ROCF: Rey-Osterrieth complex figure (Figura compleja de Rey-Osterrieth)

DSST: Digit symbol substitution test (Test dígito-símbolo)

WCST: Wisconsin card sorting test

FAB: Frontal assessment battery (Batería de evaluación frontal).

CDR: Clinical dementia rating (Escala clínica de demencia)

RESUMEN

El sistema vestibular es primordial para el control del equilibrio, cumple con funciones perceptivo-motoras a través de mecanismos reflejos, y, además, está relacionado con funciones cognitivas tales como la atención, memoria, habilidades visuo-espaciales; y de forma muy importante con la navegación y memoria espaciales.

A partir de la revisión de diversos estudios que sugieren estas asociaciones, se propuso en 2015 un modelo explicativo respecto a las implicancias que tendría una disfunción vestibular periférica en la atrofia de ciertas áreas corticales, lo que podría explicar la presencia de déficits neuropsicológicos que presentan sujetos con patología vestibular, y viceversa.

El objetivo de este estudio fue describir la relación entre la actividad del reflejo vestíbulo-cólico y el desempeño neuropsicológico en un grupo de adultos de 65 a 84 años, sin historia clínica de patología vestibular y que hayan presentado un buen rendimiento en un cribado cognitivo.

Los resultados muestran asociaciones inversas entre la magnitud de la actividad vestíbulo-cólica y el rendimiento en tareas de memoria a corto plazo y de trabajo y cognición social; y relaciones directas con el desempeño ejecutivo/visuoespacial. También, se demuestra que la alteración de la actividad vestíbulo-cólica, medida a través de cVEMP, triplica la probabilidad de presentar un diagnóstico cognitivo alterado. Los resultados no son generalizables a la población adulta mayor debido al tamaño de la muestra utilizada.

Futuras investigaciones debiesen considerar utilizar otras pruebas que midan la función vestibular y pruebas cognitivas asociadas a navegación y memoria espacial, además de evaluar adultos de distintas edades con y sin patología vestibular o cognitiva para establecer nuevas asociaciones y comparaciones entre grupos.

ABSTRACT

Vestibular system is essential for balance control, perceptive-motor functions, it is also related to cognitive functions, which include attention, memory, visuospatial abilities and executive functions and it is very relevant to spatial navigation and spatial memory.

From reviewing several studies that suggest that vestibular function is associated with several cognitive functions, in 2015 a conceptual model was proposed regarding the implications of peripheral vestibular dysfunction in the atrophy of certain cortical areas, which could explain deficits in visuospatial abilities, memory, attention and executive functions in subjects with vestibular or cognitive pathology.

The objective of this study was to describe the association between vestibulo-collic activity and neuropsychological performance in a group of adults aged 65 to 84 years, with no clinical history of vestibular pathology and who performed well in a cognitive screening.

Results show inverse associations between the magnitude of the vestibulo-collic activity and the performance in short-term memory, working memory and social cognition tasks; and statistical positive associations between vestibular activity and executive/visuospatial performance. In addition, statistics indicate that an altered vestibulo-collic reflex activity, measured using cVEMP, triples the probability of presenting an altered cognitive diagnosis. The results are not generalizable to the elderly population due to the size of the sample.

Future research must be focused on testing vestibular function using other techniques and cognitive tests that measure spatial navigation and spatial memory abilities to assess adult and elderly population with cognitive and vestibular pathology to describe more probable associations and establish comparisons between groups.

1. INTRODUCCIÓN

El sistema vestibular es uno de los sistemas sensoriales más antiguos filogenéticamente (1). Estudios de las últimas décadas han demostrado que vías neurales provenientes de las aferencias del órgano vestibular que se relevan y procesan en el complejo de núcleos vestibulares, se proyectan hacia distintas hasta áreas de la corteza cerebral (2 - 6). Otros, han reportado las interacciones que existen entre la función vestibular periférica y funciones neuropsicológicas, especialmente con navegación y memoria espacial, atención, habilidades visuoespaciales, constructivas y cálculo (7 - 9).

Investigaciones recientes realizadas con personas con enfermedad de Alzheimer indican que, comparados con individuos controles, este tipo de pacientes presenta una disminución de la función vestibulo-cólica, medida a través de potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales (10). Previo a estos estudios, el mismo grupo de investigación propuso un modelo explicativo sobre los mecanismos involucrados en los déficits cognitivos producidos por alteraciones vestibulares (11), a partir de la revisión de diversas publicaciones. Sin embargo, la cantidad de estudios actuales relacionados con la temática es limitada y están basados principalmente en sujetos con patología cognitiva y/o vestibular.

Debido al aumento de la población adulta mayor en Chile y en el mundo, en la que existe una alta prevalencia de patologías cognitivas neurodegenerativas y vestibular, es que se hace pertinente y relevante estudiar la relación que existe entre ellas en adultos mayores sin patología, ya que no existen reportes en este tipo de personas, utilizando, para esto, medidas electrofisiológicas de la función vestibular y una batería de evaluación neuropsicológica para evaluar distintos dominios cognitivos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Sistema vestibular y vías de proyección en el sistema nervioso central

El sistema vestibular es el sistema sensorial más antiguo filogenéticamente y el primero en madurar durante el desarrollo (1). En humanos se encuentra constituido por tres componentes: un aparato sensorial periférico, un sistema de procesamiento central y mecanismos de *output* motor (12).

El aparato vestibular periférico, ubicado en el oído interno, constituye un sensor inercial capaz de medir aceleraciones lineales y angulares de la cabeza a través de cinco órganos especializados: tres canales semicirculares (CSC), anterior, posterior y horizontal; y dos órganos otolíticos, sáculo y utrículo (12). La función de los primeros, actualmente, se mide utilizando el video – head impulse test (v-HIT), el que permite evaluar todos los CSC de forma individual (13,14), y la medición del funcionamiento sacular se realiza, hoy en día, a través de los potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales (cVEMP) (15).

La actividad fisiológica de los receptores vestibulares periféricos ante cambios de aceleración y gravedad es transmitida hacia el sistema nervioso central (SNC), en primer lugar, al complejo de núcleos vestibulares, ubicado en el tronco encefálico, y al cerebelo; y luego es procesada y combinada con la de otros sistemas, como el visual y el propioceptivo, en distintos centros de integración, con el fin de determinar la posición del cuerpo y la cabeza en el espacio (12).

Estas vías de proyección del sistema vestibular han sido reconocidas por sus múltiples funciones dentro del SNC, especialmente en las que median conductas perceptuales y motoras

(16). Gran número de investigaciones han demostrado que, además de sus funciones en el control del equilibrio y conductas perceptivo-motoras, las aferencias y las vías de proyección del sistema vestibular están relacionadas con el control autonómico cardiovascular, funcionando como un sistema de retroalimentación de complemento para reflejos de barorreceptores necesarios para mantener la tolerancia ortostática y los niveles de presión arterial; participando también en la sintomatología causada por cinetosis o mareo de movimiento, a través de vías colinérgicas-adrenérgicas de los sistemas simpático y parasimpático; y además participando en el control óculomotor (16-17).

Por otro lado, también se ha confirmado que existen proyecciones corticales desde el sistema vestibular, específicamente desde el complejo de núcleos vestibulares, hasta áreas corticales parietales y las involucradas con la percepción visual (2, 3). Además de estas, diversos estudios han demostrado que existen proyecciones vestíbulo-talámicas, y que esta última estructura sería una estación importante de integración sináptica y procesamiento de las aferencias vestibulares (18-23). Las vías que emergen desde estas proyecciones vestibulares en el tálamo hacia la corteza cerebral, denominadas vías vestíbulo-tálamo-corticales, estarían involucradas en la influencia que tiene el sistema vestibular sobre distintas funciones cognitivas que están relacionadas principalmente con las funciones del hipocampo y el sistema límbico y de otras áreas corticales, como las parietal e insular, entre otras (3, 24-27).

Estas proyecciones vestibulares corticales han sido descritas y definidas según su activación en distintos tipos de estimulación selectiva del sistema vestibular, según datos obtenidos de estudios realizados en roedores, gatos, monos y humanos, utilizando técnicas de

trazadores, neuroanatomía, electrofisiología, inmunohistoquímica, imágenes funcionales y estudios comportamentales (20 - 27).

Una de ellas, la corteza vestibular parieto-insular (PIVC), estaría localizada (en el cerebro humano) en la unión témporo-parietal, específicamente en un área circunscrita al opérculo parietal (27-29) y su función abarcaría la recepción de la información proveniente tanto del órgano vestibular como de los receptores propioceptivos, integrando la información del movimiento corporal con la de los movimientos cefálicos (27, 30, 31).

Otra de las cortezas que recibe aferencias vestibulares es la corteza parietal somatosensorial (32) y la zona anterior del surco intraparietal, las cuales cumplirían la función de integrar la información vestibular y la somatosensorial proveniente de la cabeza, el cuello y los miembros superiores (33-36), cumpliendo un posible rol en la diferenciación entre el “sí mismo” (“*self*”) y un objeto en movimiento (31).

Otros hallazgos indican que las áreas corticales parietal posterior y temporal medial superior son activadas durante la estimulación vestibular (27, 29, 37, 38), y que ambas estarían involucradas en procesos relacionados con la representación espacial y su actualización, la codificación del movimiento y aceleración del cuerpo y su diferenciación respecto a otros objetos en movimiento (31, 39-41).

Otras áreas relacionadas con el procesamiento de la información vestibular son el giro cingulado, que estaría conectado en red con otras cortezas involucradas en el sistema del equilibrio, incluyendo la PIVC; y la corteza retrosplenial, que tendría un rol en la navegación espacial y en la integración de trayectoria, la cual se define como un tipo de navegación basada en métricas y que permite relacionar los cambios de posición en el espacio utilizando

fundamentalmente aferencias desde los receptores vestibulares y propioceptivos para actualizar la dirección y la distancia recorrida entre uno o varios puntos (42 - 44).

Las áreas hipocampal y parahipocampal tienen como función la integración y construcción de mapas cognitivos, utilizando la información de las *place cells*, *head direction cells*, *grid cells* y *border cells* (45-46). La información proveniente del sistema vestibular parece ser fundamental para la integración de la información a nivel de las *place cells* y las *head-direction cells*. Las *place cells* son un tipo celular que ha sido definido como tal debido a que presentan una mayor actividad eléctrica que se correlaciona con una localización específica que tiene el sujeto en un determinado ambiente (47). Neuroanatómicamente, estas células se encuentran en CA1 y CA3 del hipocampo, en el giro dentado, subículum, parasubículum y cortezas entorrinal y postrinal (27-48). Por otro lado, las *head-direction cells* son descritas como tal porque presentan un aumento en sus niveles de descarga cuando la cabeza se enfrenta a un determinado rango de dirección de movimiento. En monos, se encuentran ubicadas en CA1 del hipocampo, en el postsubículum y en otros núcleos subcorticales (27).

Los primeros estudios realizados en la década de 1980 demostraron que lesiones del sistema vestibular en mamíferos inferiores tenían como resultado cambios en las tareas de navegación espacial (49-52).

Investigaciones en humanos apoyan la idea que la información vestibular es relevante para el desarrollo de la memoria espacial (53-55) y otras, a su vez, han demostrado que la inactivación del sistema vestibular tiene como efecto una interrupción de las descargas de las *place cells* y *head-direction cells* tanto a nivel hipocampal como talámico (56-58). También se

ha observado que la estimulación eléctrica a nivel de los receptores vestibulares induce actividad de los potenciales de campo en el hipocampo en los *guinea-pig* (59) y en humanos, que la estimulación vestibular genera patrones de activación e inactivación en el hipocampo y en áreas parahipocampales (37, 38, 60, 61) y, a la misma vez, se ha demostrado que personas con alteraciones vestibulares bilaterales presentan atrofia hipocampal bilateral y déficits en la memoria espacial (62).

Una de las hipótesis explicativas de estas influencias indica que las *head-direction cells* ubicadas en el núcleo anterior del tálamo proyectan información vestibular al hipocampo a través de la corteza entorrinal y el postsubiculum a través de vías neurales colinérgicas, y que esta información se utilizaría en el hipocampo en los procesos relacionados a la memoria espacial, utilizando claves como la velocidad y la dirección del movimiento de cabeza para la actualización de las *place cells* y las *head-direction cells* (8).

2.2. *Función vestibular y habilidades neuropsicológicas*

Estudios han evidenciado que la información proveniente de los receptores vestibulares periféricos interactúa con el hipocampo, y que, por ende, ésta es necesaria para la navegación espacial (7) y para los procesos mnésicos, ya que se han observado problemas de memoria a corto plazo en pacientes con vestibulopatía periférica (8) y otros problemas neuropsicológicos asociados como déficits de atención, de habilidades visuoespaciales, de función ejecutiva e incluso discalculia y niebla cerebral (9,63,64), esta última definida como la percepción y experiencia de fatiga mental, asociada a déficits cognitivos leves (64).

Habilidades visuoespaciales

Estudios realizados en los últimos años han demostrado que pacientes con pérdida vestibular bilateral presentan problemas de memoria espacial y de navegación espacial en la tarea de Morris Water Maze virtual (VMWM) al compararlos con sujetos controles sanos y a sujetos con pérdida vestibular unilateral, y presentan, además, menor volumen en el hipocampo en ambos hemisferios cerebrales (62,65).

Otras investigaciones han mostrado que en sujetos con vestibulopatía unilateral no existe disminución de las habilidades de navegación espacial, pero sí de la sustancia gris en el giro supramarginal ipsilateral, en los giros postcentral y temporal superior y en el área visual temporal medial (MT/V5), todas ellas implicadas en la red vestibular cortical (66). Hüfner y colaboradores reportaron en 2007 que dos grupos de pacientes con lesiones vestibulares unilaterales izquierdas y derechas, secundarias a la presencia de schwannoma vestibular (tumor removido quirúrgicamente antes del experimento), presentaron diferencias significativas en su desempeño en la tarea de VMWM. Específicamente, los sujetos con déficit vestibular derecho cometieron más *heading errors* durante la tarea, al compararlos con los sujetos con lesión izquierda e individuos controles. A pesar de esto, no se encontraron diferencias significativas en el volumen de sustancia gris hipocampal de ambos hemisferios entre los grupos ni en otras áreas corticales o subcorticales del cerebro, ni tampoco correlaciones entre el rendimiento de los sujetos en el VMWM y su volumen hipocampal (67). Otras investigaciones han demostrado que personas con entrenamiento vestibular, como bailarines y *slackliners*, presentan menor volumen en el hipocampo anterior y en la corteza insular de forma bilateral y a la vez, mayor volumen en la porción posterior del hipocampo en ambos hemisferios cerebrales, comparados con sujetos controles. Junto con esto, los sujetos

entrenados presentan mayor rendimiento en una tarea cognitiva “hipocampal” llamada “*Transverse Pattern Discrimination Task*”, la cual mide memoria de evocación libre, rotación mental y memoria de reconocimiento, entre otras. Además, este mismo reporte demostró que no existen diferencias significativas entre los grupos entrenados y no entrenados en el desempeño de la tarea de VMWM al medir la latencia de la respuesta, la distancia de la trayectoria y los *heading errors* (68).

Existen publicaciones adicionales a las anteriores que demuestran que sujetos con pérdida vestibular unilateral compensada presentan un rendimiento disminuido estadísticamente significativo en la tarea de memoria de trabajo visuoespacial llamada Corsi-block tapping test (CBTT, detallada más adelante) en comparación a individuos controles, y que en tareas de navegación espacial realizadas con oclusión palpebral de una ruta previamente memorizada (basada en representación mental) en distintas trayectorias (circular, triangular y cuadrada), los usuarios con afectación vestibular desarrollan la tarea en un mayor tiempo al compararlos con controles (estadísticamente significativo), ocurriendo lo mismo al realizar la tarea ya realizada previamente con pistas visuales. Ambos resultados sugieren que las aferencias vestibulares contribuyen a los procesos corticales y subcorticales relacionados a la memoria de trabajo espacial y a procesos activos del hipocampo relacionados a la creación de mapas mentales de navegación (69).

Asociaciones entre el desempeño en tareas de navegación espacial egocéntrica y función vestíbulo-cólica fueron reportadas en 2017 por Xie y colaboradores. En su estudio, estos investigadores demostraron que pacientes adultos mayores con alteraciones vestibulares uni o bilaterales medidas a través de potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales (cVEMP) (es decir ausencia de respuesta uni o bilateral) presentan mayores distancia y ángulo

de desviación en la tarea “*Triangle Completion Task (TCT)*”, la que mide habilidades de navegación espacial egocéntrica; al compararlos con individuos con función vestibular normal, tanto jóvenes como adultos mayores. La relación no ocurre entre la amplitud de cVEMP y las variables de las desviaciones (70).

Habilidades atencionales

La pérdida vestibular bilateral también trae como consecuencia disfunciones a nivel atencional, ya que estas personas deben utilizar más recursos cognitivos para mantener el equilibrio, lo que disminuye su capacidad cognitiva de otras funciones, como la atención, lo que ha sido observado en los paradigmas de tareas duales (71, 72). Diversos estudios han demostrado que, ante tareas que impliquen un desafío para el sistema vestibular y el control del equilibrio, individuos de distintas edades presentan respuestas en tareas de atención con mayor latencia y con menor precisión que en las condiciones basales de mantención del equilibrio (72-76), ya sea en tareas cognitivas visuoespaciales como no visuoespaciales que requieran atención a estímulos auditivos como tonos puros o información verbal (76, 77). Este detrimento se asociaría a respuestas adaptativas que generan los individuos con déficits vestibulares, utilizando sus recursos cognitivos para dar prioridad a la mantención del equilibrio por sobre la ejecución de otras tareas cognitivas (11).

Uno de los experimentos relacionados a tareas de atención y equilibrio en adultos mayores mostró, en el año 1993, que los tiempos de reacción para un estímulo auditivo son mayores en los sujetos añosos en comparación a individuos jóvenes, en tareas realizadas de pie en distintas condiciones de equilibrio (con/sin visión o con/sin superficie estable), apoyando la idea que procesos a nivel central son importantes para el control de la postura y

que, cuando la información sensorial es menor, como en el caso de lo que ocurre fisiológicamente en los adultos mayores, se requiere mayor capacidad atención para el ajuste de la postura. Por ende, el enlentecimiento del procesamiento de la información está relacionado a la dificultad de la tarea, en este caso, de mantención del equilibrio (76).

Esto fue nuevamente observado en 2001 en tareas duales realizadas en adultos jóvenes y adultos mayores sometidos a distintas condiciones de control del equilibrio, que incluyeron la mantención de la postura erguida con ojos cerrados en una plataforma estable, y la misma condición, pero en una plataforma que desestabiliza a la persona con un balanceo (“*sway*”). En esta investigación se evidenció que existen diferencias significativas en los tiempos de reacción y en la precisión de las respuestas a estímulos auditivos entre los grupos de personas jóvenes y adultos mayores en la condición de desestabilización (75). Resultados similares han sido descritos en tareas equivalentes pero que incluyen movimientos de traslación de plataforma en la que el paciente se encuentra ubicado (72). Esto también se ha observado en pacientes con lesión vestibular unilateral compensada, quienes presentan mayores tiempos de reacción en tarea de atención auditiva, en tareas de inhibición a estimulación auditiva y de elección ante estímulos acústicos con respuesta motora diferenciada entre izquierda y derecha, al compararlos con individuos sin problemas vestibulares, en distintas condiciones de control de equilibrio (posición sedente, erguido con aferencias visual y propioceptiva estables, balanceo de plataforma y traslación de plataforma con aferencia visual estable), aumentando los tiempos de reacción en las distintas tareas cognitivas según la complejidad del desafío vestibular (77). Similares resultados obtuvieron Andersson y colaboradores en 2003, al realizar una tarea dual de desafío postural y conteo mental de números en orden inverso, en la cual hubo un aumento del balanceo de los usuarios al someterse a la actividad cognitiva (78).

Sumado a esto, otro grupo de investigación ha descrito que, ante tareas de marcha, los sujetos con problemas vestibulares unilaterales presentan un rendimiento cognitivo más variable en una tarea de conteo de números en orden inverso que los sujetos controles, sin diferencias significativas entre ambos grupos (71). Roberts y colaboradores en 2011 demostraron que, además, pacientes con trastornos vestibulares periféricos de distinta etiología, presentan problemas al realizar marcha en línea recta al ser sometidos simultáneamente a distintas tareas cognitivas, particularmente cuando existe disminución de las aferencias visuales (79).

Sumado a estos antecedentes, Isaac y colaboradores reportaron en 2017 que niños con trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH) presentan una disminución significativa de la amplitud de los cVEMP comparados a los menores sin este diagnóstico (80).

Memoria, función ejecutiva y otras funciones neuropsicológicas

Desde hace varias décadas se han reportado asociaciones entre función vestibular y funciones ejecutivas y memoria. Se ha observado en algunos estudios con pacientes con fístula perilinfática, menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas de memoria de recuerdo auditivo y aprendizaje por asociación, de habilidades visuoespaciales/visuoconstructivas en tareas de diseños de bloques, arreglos de imagen, y *trail making test A* y de funciones ejecutivas, en tests de dígito-símbolo, *trail making test B* y span de dígitos, al igual que otros pacientes con vértigo, en los que también se han reportado dificultades de memoria a corto plazo, de atención sostenida y problemas de lectura y cálculo (9, 63).

Existen variados reportes que vinculan la estimulación del sistema vestibular periférico con cambios en el rendimiento de tareas neuropsicológicas asociadas al reconocimiento de

caras, copias de figuras (función visuoconstructiva), memoria a corto plazo y de trabajo visuoespacial, entre otras. Dentro de estos, Wilkinson y colaboradores reportaron en 2009 que la estimulación galvánica vestibular (*GVS – galvanic vestibular stimulation*), procedimiento no invasivo que estimula los nervios vestibulares utilizando corriente eléctrica aplicada en el *scalp* (en este caso, en el proceso mastoideo), generó, en un individuo con secuela de accidente cerebro vascular de hemisferio derecho y que presenta dificultades en la copia de figuras, una mejoría en la copia de la figura de Rey-Osterrieth (ROCF) tanto en los puntajes de presencia y precisión de la copia (*CPA – copy presence and accuracy*) y en sus distintos niveles jerárquicos a evaluar (elementos configurativos, agrupaciones y detalles), y además en la organización de la copia (fragmentación y planificación), siendo los primeros aspectos (*CPA*) los mayormente mejorados de forma consistente al utilizar dos bloques de estimulación vestibular galvánica subsensorial, es decir, indetectable para el paciente (81).

En estudios de casuística previos realizados por este mismo grupo de investigación, se ha reportado que la estimulación vestibular galvánica subsensorial mejoraría la percepción de caras en un paciente con prosopagnosia, es decir, con alteraciones para reconocer caras familiares (como parientes) producto de un infarto de la arteria cerebral media; además de su desempeño en otras pruebas neuropsicológicas. El rendimiento de este paciente en una tarea de reconocimiento de caras aumentó desde alrededor de 50% a un 70-75% aproximadamente utilizando *GVS* de forma bilateral no simultánea (82). Resultados similares se obtuvieron en una tarea de memoria de re-evocación de características faciales, en la cual estos investigadores mostraron que la estimulación galvánica vestibular mejora significativamente el tiempo y la precisión de las respuestas de re-evocación en relación con las características configurativas del rostro de distintas personas memorizadas previamente (83).

Otros reportes han demostrado que la estimulación galvánica vestibular a nivel subumbral también tiene efectos en el rendimiento de individuos en tareas de memoria de trabajo espacial y de rotación mental. Uno de ellos, publicado en el año 2014, demostró que, en un grupo de mujeres intervenidas con este tipo de estimulación, el rendimiento en la tarea Corsi block tapping test (CBTT) medido a través del puntaje total y del puntaje de aprendizaje fueron significativamente mayores que en el grupo de mujeres control sin estimulación (84).

Una investigación publicada en 2012 por Dilda y colaboradores, estudió los efectos de la estimulación galvánica vestibular en el funcionamiento cognitivo, a través de distintas pruebas que incluyeron habilidades atencionales (tiempo de reacción, tareas duales, Stroop), tareas visuoespaciales (rotación mental, toma de perspectiva), memoria (pareo) y visuomotricidad (seguimiento manual). En este estudio, los resultados demostraron que, en 115 sujetos que completaron las tareas cognitivas con estimulación galvánica sub y supraumbral, la aplicación de la primera genera un detrimento significativo en el rendimiento de tareas de memoria espacial a corto plazo (pareo) y de la rotación mental egocéntrica (toma de perspectiva), y también un efecto negativo de menor magnitud en el test de Stroop. Los tiempos de reacción, tareas duales, rotación mental y seguimiento manual no se vieron afectados por la exposición a la estimulación galvánica supraumbral (85).

Luego de la revisión de las publicaciones y reportes anteriormente mencionados y explicados y otros adicionales que muestran interacciones entre el sistema vestibular periférico y distintos dominios cognitivos como atención, habilidades visuoespaciales, memoria, y otros, e información publicada relacionada a los desórdenes emocionales y afectivos que padecen las personas con patología vestibular y que pueden influenciar estas interacciones, Bigelow y

Agrawal, en 2015, proponen un modelo conceptual de los mecanismos involucrados en las disfunciones cognitivas que podrían ser generadas por alteraciones a nivel vestibular periférico (11). En la propuesta (figura 1), se menciona que la disfunción vestibular periférica podría conducir a una atrofia de áreas involucradas en la red vestibular a nivel cortical, tal como lo sugieren los equipos de investigación de Brandt y Hübner (62, 66, 67) y que esto podría relacionarse con trastornos de las habilidades visuoespaciales y de memoria, además de que la inestabilidad postural y de la mirada podrían estar asociadas a un incremento en los requerimientos atencionales para mantener el equilibrio y por ende, se vería disminuida la disponibilidad de recursos cognitivos para llevar a cabo otras tareas. A lo anterior, se suman las comorbilidades afectivas que sufren estas personas, las cuales podrían contribuir al aumento de los déficits cognitivos (11).

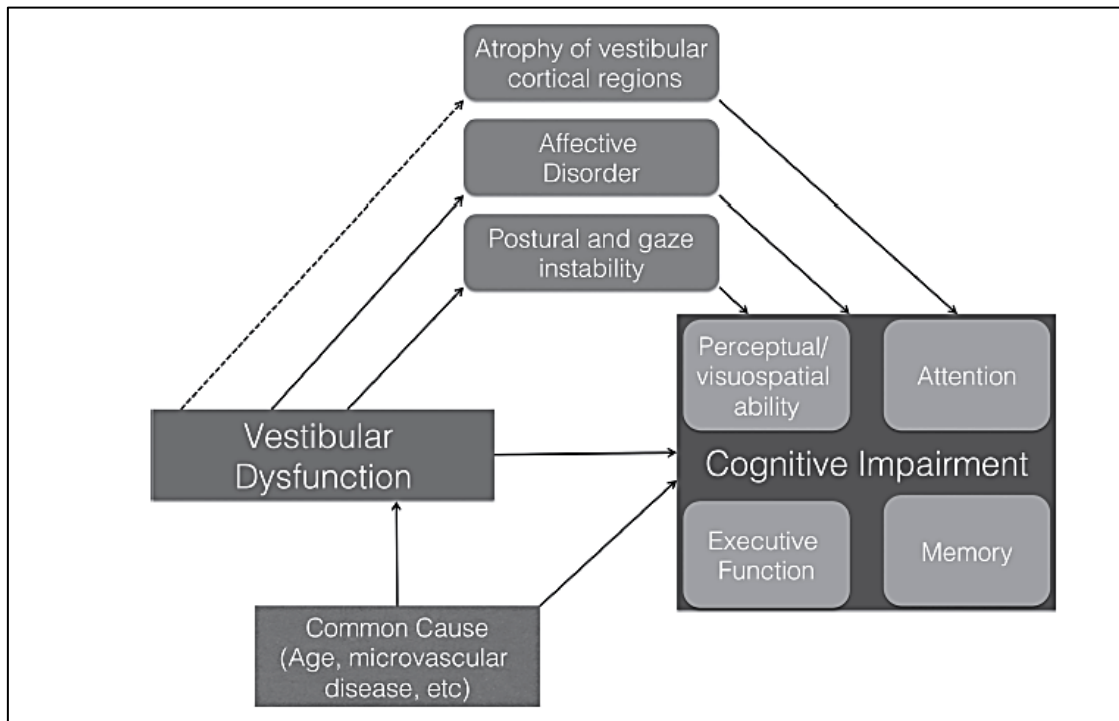


Figura 1. Modelo conceptual que propone los mecanismos involucrados en los déficits cognitivos producidos por alteraciones vestibulares, publicado por Bigelow y Agrawal en 2015 (11).

Otras investigaciones recientes dentro de la misma línea de trabajo y considerando este modelo teórico, han demostrado relaciones entre medidas de función vestibular registrada con potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales (cVEMP) y desempeño en pruebas neuropsicológicas de tamizaje, como el *Minimental State Examination* (MMSE), que evalúan funcionamiento cognitivo global y que incluyen subpruebas de atención y memoria (86). Harun y colaboradores en 2016, basados en las premisas que individuos con demencia por enfermedad de Alzheimer (EA) presentan alteraciones visuoespaciales (un ejemplo de esto es el andar ambulante o “*wandering*”) (87-88); y en que existiría una relación entre la disfunción vestibular y el inicio de esta enfermedad y sus síntomas - entre los que se encuentra, predominantemente, el déficit de memoria topográfica - (1); intentaron asociar las medidas de función vestibular periférica con los diagnósticos de EA y deterioro cognitivo leve (DCL), establecidos según el puntaje obtenido en el MMSE. En este estudio, los investigadores reportaron asociaciones estadísticas entre la presencia de EA y la disminución función vestibulo-cólica en este tipo de pacientes en comparación con los sujetos controles de la misma edad. Sin embargo, esta relación no se cumplió entre el diagnóstico neurocognitivo y la función del canal semicircular horizontal medida a través de video-Head Impulse Test (v-HIT) (10).

Sumado a lo anterior, los resultados de una publicación de 2017 del mismo grupo de investigación sugieren que en personas con deterioro cognitivo leve o demencia tipo Alzheimer la presencia de alteraciones vestibulares periféricas están relacionadas a déficit de la memoria espacial, medida con pruebas como *Money Road Map Test* (MRMT), ampliamente utilizada para evaluar habilidades visuoespaciales en este tipo de pacientes; y el Trail Making Test B. Específicamente, estos investigadores reportaron que pacientes con DCL y con EA

con pérdida vestibular periférica, medida a través de los potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales, presentan más errores en la primera tarea visuoespacial mencionada al compararlos con el grupo de sujetos con la misma patología neurocognitiva pero sin déficits a nivel vestibular, mostrando las mayores asociaciones en los usuarios con EA y función vestibular disminuida de forma uni y bilateral. Estos resultados apoyan la hipótesis que el deterioro de función vestibular periférica contribuiría a los déficits visuoespaciales observados en usuarios con DCL y EA, en este caso observados en tareas que evalúan rotación mental y navegación espacial, en el caso del MRMT; y habilidades espaciales, funciones ejecutivas, atención alternante, escaneo visual y habilidades motoras, en el TMT-B (89).

Según lo anterior, la evidencia de las relaciones entre función vestibular y rendimiento cognitivo en tareas que evalúen distintos dominios neuropsicológicos existen, pero no han sido concluyentes y existen pocos estudios al respecto en personas con vulnerabilidad cognitiva y vestibular como los adultos mayores. Se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Existirá una relación entre la amplitud de la actividad vestíbulo-cólica, medida utilizando cVEMP, y el desempeño neuropsicológico en adultos mayores sanos?

Si esto existiese eventualmente, ¿el cVEMP podría ser un biomarcador objetivo precoz de deterioro cognitivo?

Por esto, se plantea en esta investigación vincular estas funciones en este tipo de población, utilizando tanto medidas objetivas de función vestibular, evaluando la actividad del reflejo vestíbulo-cólico, como pruebas neuropsicológicas para evaluar los dominios cognitivos de atención, memoria, habilidades visuoconstructivas, funciones ejecutivas y cognición social y emocional.

3. HIPÓTESIS

Las diferencias interindividuales de la actividad vestibulo-cólica están vinculadas de forma directa con el desempeño neuropsicológico en distintos dominios cognitivos en sujetos adultos mayores sanos.

4. OBJETIVOS

4.1. *Objetivo general*

- Describir la asociación entre la actividad vestibulo-cólica y el desempeño neuropsicológico en distintos dominios cognitivos en adultos mayores.

4.2. *Objetivos específicos*

- Determinar el desempeño neuropsicológico en tareas de atención selectiva, memoria (de corto y largo plazo y de trabajo), habilidades visuoconstructivas, función ejecutiva y cognición social y emocional de un grupo de adultos mayores.
- Determinar la magnitud de la actividad vestibulo-cólica en un grupo de adultos mayores.
- Asociar la magnitud de la actividad vestibulo-cólica con el desempeño neuropsicológico en tareas de atención selectiva, memoria (a corto y largo plazo y de trabajo), tareas visuoconstructivas, funciones ejecutivas y cognición social y emocional en un grupo de adultos mayores.
- Asociar las características de simetría y presencia/ausencia de actividad vestibulo-cólica con el diagnóstico cognitivo clínico en un grupo de adultos mayores.

5. MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio se llevó a cabo en dependencias de los servicios de Neurología y Otorrinolaringología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Las especificaciones de los sujetos participantes, procedimientos realizados, entre otros, se detallan a continuación.

5.1. Participantes

Fueron evaluados 60 adultos mayores, residentes de la región Metropolitana de Santiago, que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión/exclusión para el estudio,

- a) Edad cronológica de al menos 65 años, con un máximo de 85 años para facilitar la realización de las pruebas neuropsicológicas, vestibulares y las pruebas necesarias para los siguientes criterios de inclusión/exclusión.
- b) Nivel de escolaridad mayor o igual a 2 años, para facilitar la realización de las pruebas neuropsicológicas y su posterior interpretación.
- c) Sin historia clínica de crisis vertiginosas ni síntomas que puedan indicar lesión vestibular periférica aguda y/o compensada.
- d) No presentar lesiones a nivel de órganos cervicales o de columna vertebral cervical, que pudiesen interferir en la realización de la evaluación vestibular mediante potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales.
- e) No presentar pérdida auditiva de tipo conductiva o mixta ni imagen otoscópica alterada o presencia de tapón de cerumen.

- f) Audición dentro de rangos normales en ambos oídos o diagnóstico de hipoacusia sensorineural bilateral simétrica de leve a moderada según la clasificación de severidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (90), topodiagnóstico establecido mediante audiometría tonal liminal y grado determinado según promedio tonal puro (PTP) calculado a partir de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000 Hertz.
- g) Puntaje en el MiniMental State Examination (MMSE) mayor o igual a 24 puntos, lo que, según la norma chilena, descarta algún tipo de patología cognitiva severa (demencia).

Los participantes del estudio fueron escogidos por conveniencia, a partir de una base de datos del Proyecto Anillo “De la presbiacusia a la demencia” ACT1403 (2016-2018), responsabilidad de los directores del proyecto Dr. Paul Délano, Dra. Carolina Delgado y Dr. Alexies Dagnino. Su ingreso al estudio se realizó de forma voluntaria, tanto para la valoración neuropsicológica como para las evaluaciones auditiva y vestibular. Una vez aceptados los procedimientos, cada participante dio su aprobación utilizando para esto un consentimiento informado. Todos los procedimientos realizados en este estudio cuentan con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Se realizó una estimación del número de participantes que deben ser evaluados para obtener correlaciones significativas, considerando un poder estadístico de 0.8, una significancia (α) de 0.05, y un tamaño de efecto medio para pruebas de correlación ($r= 0.35$), según Cohen (91). El tamaño final de la muestra estimado mínimo, según este cálculo, realizado en el programa estadístico R, fue de 60 sujetos.

5.2. Pruebas y procedimientos realizados

Para obtener la valoración neuropsicológica, auditiva y vestibular de los participantes de forma detallada y rigurosa y por razones operativas, el trabajo actual se realizó en tres fases:

- Evaluación neuropsicológica.
- Valoración auditiva mediante audiometría tonal liminar.
- Evaluación de función vestibular mediante cVEMP.

En la primera etapa, se realizó la obtención de datos e historial clínico del participante y la evaluación del funcionamiento cognitivo global utilizando el MMSE y pruebas específicas para los dominios de atención, memoria, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y cognición social y emocional. La sesión de evaluación tuvo una duración aproximada de 75 minutos. La aplicación e interpretación de las pruebas neuropsicológicas fue realizada por dos neuropsicólogas experimentadas.

La segunda fase incluyó la realización de las pruebas audiológicas subjetivas (audiometría tonal), llevadas a cabo por un audiólogo experimentado. Estas pruebas se realizaron para descartar patología de oído a nivel del sistema de conducción (oído externo y medio) y realizar el diagnóstico audiológico en relación con el tipo de pérdida auditiva y grado de severidad. Esta sesión tuvo una duración de aproximadamente 30 minutos. Esta fase no se detallará más adelante.

La tercera fase, a cargo de un segundo audiólogo con experiencia, se llevó a cabo semanas después de las valoraciones neuropsicológica y auditiva. En esta, se realizó una breve entrevista clínica para determinar historia clínica reciente y remota asociada a cuadros

vertiginosos y signos que pudieran indicar alteración vestibular periférica aguda o compensada, y se exploró nuevamente la indemnidad de oído externo y medio mediante otoscopia, con el objetivo de descartar la existencia de obstrucción del sistema de conducción, generada por tapón de cerumen u otros, que pudiesen interferir en la prueba vestibular, cuya estimulación se realizó a través de estimulación acústica por vía aérea (detallada más adelante). Luego de esto, se aplicó la evaluación electrofisiológica del reflejo vestíbulo-cólico, utilizando potenciales evocados miogénicos vestibulares cervical (cVEMP), detallados a continuación.

5.2.1. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica, en este estudio, incluyó pruebas con las que se pudo determinar las habilidades cognitivas de los adultos mayores en los distintos dominios cognitivos como son atención selectiva, distintos tipos de memoria (corto plazo, de trabajo y largo plazo), habilidades visuoconstructivas, funciones ejecutivas y cognición social y emocional, además de una prueba de funcionamiento cognitivo global y una escala de desempeño cognitivo y funcional utilizada en demencias. Éstas se detallan a continuación.

MiniMental State Examination – MMSE

Para la evaluación del funcionamiento cognitivo global se utilizó el MMSE, instrumento desarrollado en 1975 por Folstein y colaboradores, y que evalúa funciones como atención, memoria y lenguaje, entre otros, asignando puntaje para cada subprueba y un puntaje total según el rendimiento del sujeto, en base a un rendimiento óptimo de 30 puntos. Esta es

una prueba que requiere poco tiempo de evaluación (5 a 10 minutos) y puede aplicarse a adultos mayores sin mayores inconvenientes. Es un test de lápiz y papel, no son necesarios otros materiales (92).

Trail Making Test – TMT

Para la evaluación habilidades de atención selectiva y función ejecutiva, se utilizarán el TMT A y B, respectivamente. Esta prueba fue creada originalmente por Partington y Leiter en 1949 (93). En la condición A, el sujeto debe conectar números ordenadamente dibujando líneas; en la condición B, debe conectar números y letras de forma alternada y ordenada. Las habilidades principales que se miden en este test son la velocidad del procesamiento de la información y la fluidez mental, entre otras (94).

Span de dígitos

El test de span de dígitos es ampliamente utilizado en la evaluación neuropsicológica. Consiste en el recuerdo de una secuencia de dígitos en orden directo e inverso. Es conocida como una prueba de atención, memoria a corto plazo y memoria de trabajo (95).

Free and Cued Selective Reminding Test - FCSRT (test de Grober y Buschke)

El FCSRT es una prueba basada en el paradigma de recuerdo donde la adquisición y la recuperación son reforzadas al usar las mismas claves para el control del aprendizaje y la elicitación del recuerdo (96). Es utilizada para detectar problemas de memoria, y es ampliamente usada en el diagnóstico de deterioro cognitivo, demencia y sus dominios mnésicos (97).

Corsi Block-Tapping Test - CBTT

Este test, diseñado por Corsi en 1972 (98), está basado en la tarea de dígitos recurrentes de Hebb de 1961 e implica habilidades de memoria de trabajo visual. En esta prueba, el evaluador golpea un número determinado de cubos (de un total de 9) en un orden específico, y el evaluador debe repetir dicha secuencia también de forma manual. Ha sido utilizada ampliamente en la evaluación neuropsicológica en distintos tipos de pacientes con lesiones corticales y subcorticales, ya que es una de las pocas pruebas en modalidad no verbal (99).

Figura compleja de Rey-Osterrieth - ROCF

Este test, desarrollado en 1941 por Rey (100) y estandarizado por Osterrieth en 1944 (101), evalúa funciones visuoespaciales, memoria, atención y planificación a través de la copia a mano alzada de una figura, y luego su recuerdo en ausencia de ella. Es utilizada ampliamente en la evaluación neuropsicológica para examinar las habilidades visuoespaciales, constructivas y la memoria no verbal en pacientes con deterioro cognitivo y demencias, daño neurológico y en niños con y sin patología de aprendizaje y/o neuropsiquiátrica (102).

Frontal Assessment Battery - FAB

La FAB es una batería de evaluación de funciones frontales que tiene como objetivo identificar síndrome disejecutivo en personas con distintas patologías cerebrales, ya que este afecta tanto la cognición como el comportamiento motor. Incluye pruebas de abstracción/conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, autorregulación e

interferencia, control inhibitorio y autonomía del ambiente. Fue publicada en el año 2000 por Dubois, Slachevsky, Litvan y Pillon (103).

Fluencia Verbal

Las pruebas de fluencia verbal son tests breves que nos indican el funcionamiento verbal. Consisten en dos tareas: fluencia semántica (o de categorías) y fluencia fonológica (o de “letras”) (104-106), en las cuales el participante tiene un minuto para producir la mayor cantidad de palabras de esa categoría semántica o que inicien con un fonema en particular. Estas pruebas se han utilizado en la clínica para el diagnóstico de déficit atencional con hiperactividad, enfermedades neurodegenerativas y demencias, entre otros; y en múltiples investigaciones relacionadas con el conocimiento léxico, recuperación léxica y como prueba de funcionamiento ejecutivo (106).

Digit Symbol Substitution test (DSST) - Test de Dígito-Símbolo

Este es un subtest creado por David Weschler y publicado en el año 1939 como parte del *Bellevue Intelligence Scale* (BIS). La prueba consiste en que la persona evaluada debe transcribir un único símbolo geométrico a un dígito arábico específico, siguiendo un patrón clave que contiene los números del 1 al 9 y su correspondiente símbolo. El evaluado debe llenar una serie de cajas en blanco que se encuentran bajo cuadros que contienen los números arábigos, con los símbolos que les corresponden. Este test evalúa escaneo visual, habilidades visuoespaciales, memoria y habilidades de grafomotricidad. Este test ha sido utilizado para evaluar a personas con daño neurológico, además del declive cognitivo relacionado al envejecimiento (107-108).

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

Esta prueba, desarrollada inicialmente por Berg en el año 1946 y publicada en el año 1948, evalúa flexibilidad cognitiva, a través de tareas “*shift of set*”, es decir, mide la habilidad para responder de forma selectiva a una cualidad determinada de una situación u objeto y luego cambiarla por otro aspecto del mismo (109). Esta prueba ha sido utilizada para evaluar la disfunción de la corteza prefrontal, específicamente de la corteza dorsolateral, y del loop entre los núcleos de la base y la corteza frontal ventrolateral (110).

Mini-Sea

El Mini-Sea es la versión breve de la prueba neuropsicológica SEA (*Social cognition and emotional assessment*), desarrollada por el grupo de investigación de Maxime Bertoux y Bruno Dubois en 2012 (111). SEA evalúa funciones relacionadas a las cortezas prefrontales orbital y ventromedial, mediante una tarea de identificación de emociones (utilizando las figuras de Ekman (112)), una tarea de extinción reversa, una prueba de teoría de la mente, una tarea de control conductual y una escala de apatía (111). El Mini-Sea, la versión abreviada, desarrollada por el mismo grupo, evalúa sólo teoría de la mente e identificación de emociones, estableciéndose como una prueba de rápida aplicación con resultados efectivos en el diagnóstico de demencia fronto-temporal de variante conductual (113).

Clinical Dementia Rating - CDR (Escala clínica de demencia)

Desarrollada y publicada en el año 1982 por Hughes y colaboradores, el CDR es un instrumento que fue creado como alternativa a las formas de evaluación psicométricas y conductuales clásicamente utilizadas para valorar el desempeño de personas con demencia.

Esta escala evalúa 6 dominios cognitivos y de desempeño funcional de la persona a la que se aplica: orientación, memoria, razonamiento y resolución de problemas, actividades fuera de casa, actividades domésticas y aficiones y cuidado personal. La evaluación se realiza a través de una entrevista dirigida al informante (persona evaluada) y a una fuente informativa confiable (generalmente un familiar) de forma separada. Los sujetos son clasificados según los resultados obtenidos en la escala CDR las que se puntúan de la siguiente forma: 0, indica normalidad en la función cognitiva; 0.5, demencia cuestionable; 1, demencia leve; 2, demencia moderada y 3, demencia severa (114).

5.2.2. Evaluación de la actividad vestíbulo-cólica.

La evaluación vestibular se realizó con potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales, los que actualmente están siendo utilizados tanto en el ámbito clínico como en investigación.

Potenciales Evocados Miogénicos Vestibulares Cervicales – cVEMP

Para la evaluación del funcionamiento vestibular del sáculo, nervio vestibular inferior y del reflejo vestíbulo-cólico se utilizaron los cVEMP. Este potencial evocado fue descrito en 1992 por Colebatch y Halmagyi, como una respuesta evocada a partir de un estímulo de alta intensidad y que es registrada a partir de la contracción tónica del músculo esternocleidomastoideo (115). Los cVEMP representan una alteración temporal de la actividad muscular, reflejando, posiblemente, un breve período de inhibición en el contexto de una contracción tónica muscular (116). Estos potenciales se utilizan para evaluar la indemnidad de

la vía vestibular que comprende el sáculo, nervio vestibular inferior, complejo de núcleos vestibulares, el tracto vestibulo espinal medial y el nervio accesorio (15).

En el registro del potencial evocado miogénico vestibular cervical se deben observar dos componentes principales: un peak positivo alrededor de 13 milisegundos, denominado P13 o P1, y un peak negativo en aproximadamente 23 milisegundos, el N23 o N1. El análisis del trazado debe incluir la amplitud de P1 y N1 y sus latencias por oído, considerar la ausencia de respuesta o asimetría entre registros obtenidos desde oído izquierdo o derecho (15).

Para la obtención de los registros de cVEMP se utilizó el equipo Eclipse, software OtoAccess, en módulo de EP25, de Interacoustics ®. Los estímulos utilizados para evocar la respuesta electromuscular fueron tonos bursts de 500 Hz., a intensidad de 85, 90, 95 y 100 dB nHL, con una tasa de estimulación de 5.1 Hz. y polaridad rarefacta. Los estímulos fueron presentados de forma monoaural en oído derecho y oído izquierdo. a través de fonos de inserción ER 3A y utilizando *foam tips* desechables instalados y ajustados según el conducto auditivo externo de los oídos de cada participante.

Las respuestas electromiográficas fueron registradas a través de 4 electrodos *snap* de superficie 3M para ECG/EMG. El montaje de los electrodos tuvo la siguiente disposición: electrodos de referencia en mastoides ipsilateral al oído estimulado y mastoides contralateral, electrodo activo en el tercio medio del ECM ipsilateral y electrodo tierra en glabella.

Tal como se describe en la literatura, el procedimiento fue llevado a cabo con los participantes dentro de una cabina silente, en posición sedente y en vigilia, ya que se les solicitó su colaboración para aumentar el nivel de contracción del músculo esternocleidomastoideo, manteniendo la rotación de cabeza hacia lateral por algunos minutos. En caso de fatiga muscular, lo cual interfiere con el registro, los sujetos tomaron un par de

minutos de descanso. El rango de contracción del músculo ECM utilizado para el registro fue de 50 a 150 uV, con un promedio de 100 uV, el que fue monitoreado constantemente durante la evaluación, utilizando el sistema de retroalimentación incluido en el software.

La impedancia de todos los electrodos fue menor a 5 kOhms en todas las mediciones realizadas. Los filtros utilizados para registrar la respuesta fueron un pasabajos de 750 Hz. y un pasaaltos de 10Hz/6oct. Los trazados se registraron dos veces con el fin de asegurar su replicabilidad. El trazado inicial se obtuvo con 200 barridos, y el segundo con entre 100 a 150 barridos, dependiendo de la fatiga muscular que reportara el usuario.

El análisis de latencias y amplitud y simetría de los registros obtenidos en ambos oídos se realizó luego de aplicar un filtro digital de 10 – 100 Hz, visualizando los trazados en una ventana de tiempo de 60 milisegundos.

5.2.3. Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos recabados, tanto de la actividad vestibulo-cólica como el puntaje obtenido por los sujetos en pruebas que miden distintas habilidades neuropsicológicas, se realizó utilizando el programa estadístico SPSS, versión 20.

El cálculo de tamaño de muestra fue realizado en el software R, considerando un poder estadístico de 0.8, una significancia (α) de 0.05, y un tamaño de efecto medio para pruebas de correlación ($r= 0.35$).

Se efectuó, en primer lugar, la descripción de los datos mediante estadística descriptiva. Se realizó la agrupación de puntajes de las distintas pruebas neuropsicológicas en

distintos subgrupos según dominio cognitivo. La estadística descriptiva de los resultados obtenidos en el cVEMP se muestra por oído de forma independiente.

Se realizó un test de normalidad de los datos tanto para las variables demográficas (edad, escolaridad), auditivas, neuropsicológicas y vestibulares mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis de correlación simple entre el desempeño neuropsicológico según prueba aplicada y la amplitud o latencia obtenida en los cVEMP según oído, se aplicó la prueba de correlación de Spearman.

Además, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple con el objetivo de predecir el desempeño neuropsicológico en algunas pruebas a partir de la amplitud o latencia del cVEMP y factores demográficos como edad y años de escolaridad.

Finalmente, se realizaron análisis de regresión logística con el objetivo de medir la probabilidad de presencia de alteraciones cognitivas a partir de las características de cVEMP como presencia/ausencia y simetría/asimetría de los trazados obtenidos.

6. RESULTADOS

Los datos recopilados a partir de las evaluaciones realizadas a los sujetos participantes de esta investigación, las que incluyen datos demográficos (edad, años de escolaridad), antecedentes y evaluaciones auditivas, rendimiento en pruebas neuropsicológicas y evaluación de la función vestibular; y los distintos análisis realizados que incluyen estadística descriptiva, pruebas de correlación, regresión lineal múltiple y regresión logística, son expuestos a continuación en el siguiente orden:

1. Caracterización demográfica de los sujetos participantes.
2. Distribución de los datos obtenidos.
3. Estadística descriptiva: desempeño neuropsicológico y amplitud y latencia de actividad vestíbulo-cólica.
4. Pruebas de correlación lineal simple de función vestibular con rendimiento auditivo, escolaridad y edad.
5. Pruebas de correlación lineal simple entre desempeño en pruebas neuropsicológicas y amplitud y latencia de potencial evocado miogénico vestibular cervical.
6. Modelos de regresión lineal múltiple considerando como predictores función vestibular periférica y características demográficas (edad, escolaridad), y desempeño neuropsicológico como efecto.
7. Comparación entre grupos según diagnóstico cognitivo clínico y medidas de actividad vestíbulo-cólica.
8. Modelos de regresión logística entre diagnóstico cognitivo clínico realizado por experto y medida de actividad vestíbulo-cólica.

6.1. Caracterización demográfica y selección de la muestra

En esta investigación fueron evaluados un total de 60 participantes, de edad promedio 74,25 años, residentes de Santiago de Chile. 40 de ellos son de sexo biológico femenino y 20 masculino. Los sujetos incluidos cumplieron con los criterios de selección establecidos para el estudio. En la valoración auditiva a través de audiometría tonal liminal, los participantes obtuvieron umbrales auditivos dentro de rangos de normalidad (0 a 20 dB HL) o hipoacusia de tipo sensorineural bilateral simétrica de grado leve (20-40 dB HL) o moderado (41-60 dB HL), según la clasificación de severidad de la OMS (90), según promedio tonal puro (PTP) calculado con las frecuencias de 500, 1000, 2000 y 4000 Hertz. Lo anterior, compatible con el diagnóstico de presbiacusia o pérdida auditiva relacionada al envejecimiento.

Ninguno de los participantes de la muestra refirió historia clínica reciente o remota de vértigo o de síntomas relacionados a lesión vestibular unilateral (aguda o compensada) durante la entrevista clínica realizada previa a la evaluación vestibular. 15 de ellos reportaron en la entrevista previa problemas de equilibrio asociados a inestabilidad en la marcha, pero no asociados a crisis vertiginosas u otros síntomas asociados a lesión periférica unilateral. La tabla I muestra un resumen de las características de la muestra con relación a edad, escolaridad, promedio tonal puro audiométrico y puntaje obtenido en el tamizaje cognitivo.

	Promedio	D.E.	Mínimo	Máximo
Edad (años)	74.25	5.48	65.00	84.00
Escolaridad (años)	9.90	4.27	2.00	20.00
PTP aéreo oído derecho (dB HL)	28.57	10.93	6.30	60.00
PTP aéreo oído izquierdo (dB HL)	28.47	11.02	7.50	60.00
Puntaje MMSE	28.10	1.23	24.00	30.00

Tabla I. Características de edad, años de escolaridad, rendimiento auditivo y puntaje en tamizaje cognitivo de la muestra (n=60).

En la tabla II se muestran las medidas de resumen de los datos obtenidos en la caracterización de la muestra según sexo. En esta se puede observar que tanto el promedio de edad, escolaridad y puntaje obtenido en el screening cognitivo es similar en ambos grupos, sin embargo, el PTP en ambos oídos es mayor en el grupo conformado por usuarios de sexo masculino que en el de sexo femenino, sin embargo, no es significativo estadísticamente para oído derecho ni izquierdo (Mann-Whitney U, PTP oído derecho, $p=0.074$; PTP oído izquierdo, $p=0.071$).

	Sexo femenino (n=40)				Sexo masculino (n=20)				p
	Prom.	D.E.	Mín.	Máx.	Prom.	D.E.	Mín.	Máx.	
Edad (años)	73.58	5.62	65.00	83.00	75.60	5.05	65.00	84.00	0.192
Escolaridad (años)	9.90	4.58	2.00	20.00	9.90	3.70	3.00	17.00	0.886
PTP aéreo O.D. (dB HL)	26.46	9.90	6.30	50.00	32.78	11.91	17.50	60.00	0.074
PTP aéreo O.I. (dB HL)	26.60	10.56	7.50	51.30	32.20	11.24	16.30	60.00	0.071
Puntaje MMSE	28.28	1.01	26.00	30.00	27.75	1.55	24.00	30.00	0.254

Tabla II. Características de edad, años de escolaridad, rendimiento auditivo y puntaje en tamizaje cognitivo de la muestra, según sexo (n=60).

6.2. Distribución de los datos obtenidos

Para determinar si las variables dependientes e independientes presentan una distribución normal (considerando $n=60$) o no normal, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk tanto para los resultados obtenidos en cuanto a las características de la muestra, criterios de selección y rendimiento en las pruebas neuropsicológicas y vestibulares. El objetivo de este análisis es la elección y determinación del tipo de prueba de correlación utilizada para analizar los datos, sea esta paramétrica o no paramétrica.

Los resultados obtenidos en la prueba de Shapiro-Wilk según las variables demográficas y los valores obtenidos por los sujetos en las distintas pruebas de inclusión, las que incluyeron el tamizaje cognitivo y el desempeño auditivo en una tarea de detección de tonos puros (audiometría tonal liminal) se muestran en la tabla III. Estos indican que la escolaridad y los PTP de ambos oídos presentan una distribución de forma normal ($p>0.05$), en cambio la edad y el puntaje final obtenido en la prueba cognitiva de cribado (MMSE) no se distribuyen de esta forma ($p<0.05$).

Características	Variables	W	p
Demográficas	Edad (años)	0.950	0.016*
	Escolaridad (años)	0.965	0.081
Audiológicas	PTP aéreo oído derecho (dB HL)	0.973	0.205
	PTP aéreo oído izquierdo (dB HL)	0.969	0.134
Cognitivas	MMSE (puntaje)	0.858	0.000*

Tabla III. Resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para distribución de los datos según características demográficas y las pruebas de inclusión cognitivas y audiológicas ($n=60$).

Respecto a la distribución de los datos obtenidos del desempeño neuropsicológico de los sujetos de la muestra, el análisis arroja que la mayoría de los datos obtenidos, tienen una distribución no normal ($p < 0.05$), excepto en las pruebas neuropsicológicas Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) en los puntajes obtenidos en recuerdo libre y recuerdo con clave, fluencia semántica y fonológica, FAB y MiniSea ($p > 0.05$) (tabla IV).

Función	Test Neuropsicológico	W	p
Neuropsicológica			
Atención selectiva	TMT-A (tiempo)	0.899	0.000*
	TMT-A (tiempo por ítem)	0.885	0.000*
Memoria de corto plazo auditiva y visuoespacial	Dígitos en orden directo (puntaje)	0.924	0.001*
	CBTT en orden directo (puntaje)	0.930	0.002*
Memoria de trabajo auditiva y visuoespacial	Dígitos en orden inverso (puntaje)	0.920	0.001*
	CBTT en orden inverso (puntaje)	0.958	0.041*
Memoria de largo plazo verbal	FCSRT – recuerdo libre	0.962	0.061
	FCSRT – recuerdo con clave	0.962	0.060
	FCSRT- recuerdo total (libre + con clave)	0.804	0.000*
Habilidades visuoconstructivas	Copia de ROCF (puntaje)	0.743	0.000*
	TMT-B (tiempo)	0.905	0.000*
Funciones ejecutivas	Test dígito-símbolo	0.956	0.031*
	WCST (categorías correctas)	0.881	0.000*
	WCST (errores perseverativos)	0.884	0.000*
	WCST (errores simples)	0.954	0.026*
	Fluencia semántica	0.974	0.245
	Fluencia fonológica /p/	0.977	0.325
	Fluencia fonológica /a/	0.968	0.122
	FAB	0.972	0.199
Cognición social y emocional	MiniSea	0.967	0.111

Tabla IV. Resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para distribución de los datos según prueba neuropsicológica, agrupadas según dominio neuropsicológico ($n=60$).

La misma prueba fue realizada para las distintas variables medidas en la función vestíbulo-cólica a través de cVEMP. Se muestran a continuación los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para las latencias de P1 y N1 y la amplitud del complejo P1-N1 obtenido desde la estimulación de cada oído. La tabla V muestra los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para los datos obtenidos por oído a partir de la evaluación de los sujetos de la función vestibular medida a través de cVEMP, los que muestran que sólo los resultados obtenidos respecto a la amplitud del complejo P1-N1 de la respuesta electrofisiológica presentan una distribución no normal en ambos oídos, tanto al incluir las respuestas con magnitud 0 uV como al no incluirlas ($p < 0.05$). En cuanto a las latencias de los componentes P1 y N1, estas presentan una distribución normal en ambos oídos ($p > 0.05$).

Función vestibular periférica sacular	Características del trazado	W	p
cVEMP oído derecho a 100 dB nHL	Amplitud P1-N1 (n=60)	0.796	0.000*
	Amplitud P1-N1* (n=53)	0.722	0.000*
	Latencia P1* (n=53)	0.965	0.127
	Latencia N1* (n=53)	0.983	0.665
	Latencia P1-N1* (n=53)	0.966	0.131
cVEMP oído izquierdo a 100 dB nHL	Amplitud P1-N1 (n=60)	0.895	0.000*
	Amplitud P1-N1* (n=52)	0.856	0.000*
	Latencia P1* (n=52)	0.958	0.067
	Latencia N1* (n=52)	0.959	0.072
	Latencia P1-N1* (n=52)	0.984	0.696

Tabla V. Resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para distribución de los datos según característica de la respuesta cVEMP, por oído (n=60).

*Indica los resultados con un n menor a 60 sujetos, considerando sólo aquellos con respuesta cVEMP presente según oído estimulado.

6.3. Caracterización de los datos obtenidos en desempeño neuropsicológico y actividad vestibulo-cólica.

6.3.1. Desempeño neuropsicológico de los participantes en las distintas pruebas aplicadas.

Todos los participantes incluidos en la investigación (n=60) lograron completar la mayoría de las pruebas de batería de evaluación neuropsicológica propuesta y que fue aplicada por dos neuropsicólogas experimentadas.

En la prueba de Trail Making Test B, 7 de los 60 sujetos a los que se les aplicó la prueba no lograron finalizarla. Debido a esto, se consideró crear un puntaje corregido que considerase el tiempo máximo de aplicación de la prueba. De esta forma, se observan en los resultados y en los posteriores análisis realizados, el puntaje corregido de esta prueba. Durante la administración de la prueba de copia de figura de Rey-Osterrieth, dos sujetos de la muestra se negaron a realizarla. Los datos obtenidos a continuación y en los análisis realizados posteriormente se efectuaron, para esta prueba, con un total de 58 participantes.

Los resultados obtenidos por los sujetos en las distintas pruebas se muestran en la tabla VI, según función neuropsicológica y test aplicado. Estos muestran una gran variabilidad en el tiempo en que los sujetos realizan la prueba de TMT-A, lo que indica una variación interindividual en habilidades de velocidad de procesamiento de la información, según este test. Estas variaciones en puntajes también se observa en el desempeño obtenido en la tarea de Corsi block tapping test (CBTT) en orden directo, la cual evalúa memoria de corto plazo visuoespacial; y en las pruebas que evalúan memoria a largo plazo verbal, habilidades visuoconstructivas, funciones ejecutivas y cognición social, demostrando las diferencias y

variabilidad interindividual en habilidades neuropsicológicas en este grupo de adultos mayores, a pesar que todos ellos presentan un resultado de tamizaje cognitivo igual o superior a 24 puntos en el MMSE.

Función Neuropsicológica	Test Neuropsicológico	Prom.	D.E.	Med.	Mín.	Máx.
Atención selectiva	TMT-A (tiempo)	60.83	28.19	55.00	24.00	149.00
	TMT-A (tiempo por ítem)	2.43	1.16	2.20	0.96	6.00
Memoria de corto plazo (auditiva y visuoespacial)	Dígitos en orden directo (puntaje)	6.45	1.27	6.00	4.00	6.00
	CBTT en orden directo (puntaje)	6.67	1.66	7.00	3.00	9.00
Memoria de trabajo (auditiva y visuoespacial)	Dígitos en orden inverso (puntaje)	4.03	1.52	4.00	2.00	9.00
	CBTT en orden inverso (puntaje)	5.53	1.90	5.00	2.00	8.00
Memoria de largo plazo verbal	FCSRT – recuerdo libre	25.28	6.84	27.00	10.00	37.00
	FCSRT – recuerdo con clave	18.50	4.97	18.50	10.00	34.00
	FCSRT- recuerdo total	44.00	4.45	45.00	29.00	48.00
Habilidades visuoconstructivas	Copia de ROCF (puntaje)*	29.01	6.02	31.00	9.0	36.00
Funciones ejecutivas	TMT-B (tiempo)	170.75	85.23	141.50	57.00	491.00
	Test dígito-símbolo	38.92	16.65	37.00	5.00	69.00
	WCST (categorías correctas)	3.80	1.75	4.00	1.00	6.00
	WCST (errores perseverativos)	9.87	8.55	7.00	0.00	38.00
	WCST (errores simples)	6.65	3.92	7.00	0.00	17.00
	Fluencia semántica	17.40	4.54	17.00	8.00	27.00
	Fluencia fonológica /p/	10.07	4.48	10.00	1.00	20.00
	Fluencia fonológica /a/	9.45	4.62	9.00	2.00	21.00
	FAB	13.52	14.00	2.47	8.00	18.00
Cognición social y emocional	MiniSea	24.85	4.38	25.00	13.00	33.00

Tabla VI. Desempeño de los participantes en los distintos tests según dominio neuropsicológico (n=60).

*Los resultados de la prueba copia de figura compleja de Rey-Osterrieth se obtuvieron con un n=58.

6.3.2. Actividad vestibulo-cólica

A todos los participantes incluidos en la investigación (n=60) se les realizó la medición de la función del sáculo, nervio vestibular inferior y la vía del reflejo vestibulo-cólico, utilizando los cVEMP por conducción aérea como técnica de registro.

Si bien ninguno de los participantes refirió historia clínica de vértigo o de sintomatología que indicara sospecha de lesión vestibular periférica unilateral aguda o compensada, hubo un porcentaje de ellos que presentó respuestas asimétricas en los cVEMP y otros, con quejas leves de desequilibrio, obtuvieron respuestas simétricas o ausentes de forma bilateral. De la muestra, 41 participantes presentaron respuestas presentes simétricas con amplitud del complejo P1-N1 igual o mayor a 10 microvolts (uV) (68,33%), 9 sujetos presentaron respuestas bilaterales presentes con una asimetría mayor al 36% (15%), 5 respuestas asimétricas mayores al 36% pero sin respuesta en uno de los oídos (8,33%) y 5 individuos obtuvieron respuestas bilaterales ausentes, es decir, con amplitud menor a 10 uV (8,33%). En la tabla VII, se describe la distribución de los sujetos según el porcentaje de asimetría obtenido a partir de los registros de potencial evocado miogénico vestibular cervical, analizados según la amplitud del complejo P1-N1.

Distribución de los sujetos según amplitud P1-N1 de los registros cVEMP	N	%
Actividad presente y simétrica (<0.36) entre ambos oídos	41	68.33 %
Actividad presente pero asimétrica (> 0.36) entre ambos oídos	9	15.00 %
Actividad asimétrica, presente en un oído, ausente en el otro oído	5	8.33 %
Actividad ausente de forma bilateral	5	8.33 %

Tabla VII. Distribución de los sujetos según presencia/ausencia y simetría de cVEMP.

Respecto a la magnitud de los cVEMP, la cual es definida por la diferencia de voltaje obtenida entre los peaks de los componentes P1 y N1, es decir, la amplitud del complejo P1-N1, fueron analizadas sólo las respuestas evocadas con estímulos de 100 dB nHL, ya que al disminuir la intensidad aumentó el número de participantes con cVEMP ausentes en uno o ambos oídos. La tabla VIII muestra los resultados obtenidos en relación con la caracterización de los registros de cVEMP respecto a la amplitud de la respuesta y latencias de las ondas P1 y N1. Las figuras 2 y 3 muestran la distribución de la muestra según la amplitud P1-N1, por oído. Se observa que la mayoría de los participantes obtuvieron amplitudes entre 0 y 100 microvolts.

	Promedio	D.E.	Mediana	Mínimo	Máximo
cVEMP oído derecho					
100 dB nHL					
Amplitud P1-N1 (uV) (n=60)	42.38	35.71	35.59	0.00	203.90
Amplitud P1-N1 (uV)* (n=53)	47.97	34.25	38.37	16.10	203.90
Latencia P1 (ms)* (n=53)	15.03	1.14	15.00	11.67	18.33
Latencia N1 (ms)* (n=53)	24.66	1.80	24.67	21.00	29.00
Interpeak P1-N1 (ms)* (n=53)	9.64	1.22	9.33	7.00	12.33
cVEMP oído izquierdo					
100 dB nHL					
Amplitud P1-N1 (uV) (n=60)	39.73	32.53	31.67	0.00	147.00
Amplitud P1-N1 (uV)* (n=52)	45.84	30.64	39.41	11.01	147.00
Latencia P1 (ms)* (n=52)	15.29	1.35	15.33	12.67	19.33
Latencia N1 (ms)* (n=52)	25.23	1.73	25.00	22.00	30.67
Interpeak P1-N1 (ms)* (n=52)	9.93	1.28	10.00	7.33	12.67

Tabla VIII. Caracterización de los registros de cVEMP de todos los sujetos, obtenidos al evocarlos tanto en oído derecho como izquierdo.

* Indica los resultados con un n menor a 60 sujetos, considerando sólo aquellos con respuesta cVEMP presente según oído estimulado.

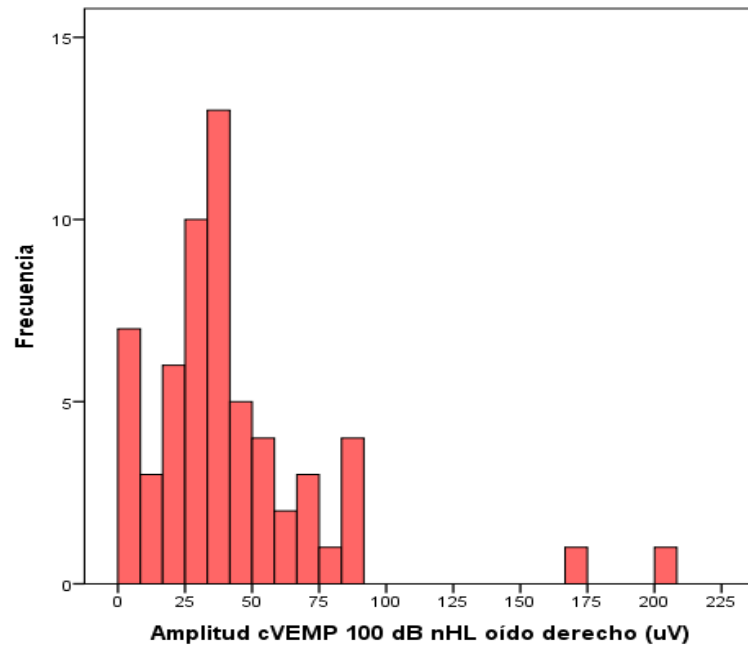


Figura 2. Histograma. Distribución de los datos obtenidos según amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho (n=60).

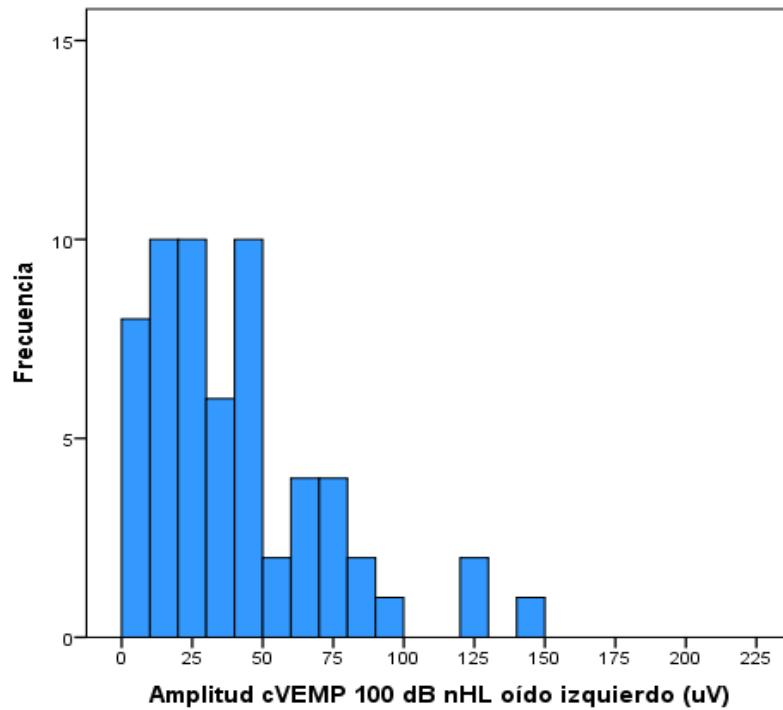


Figura 3. Histograma. Distribución de los datos obtenidos según amplitud P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo (n=60).

Es necesario mencionar que, para realizar el análisis estadístico de estas variables, se consideró la ausencia de respuesta de cVEMP como amplitud de 0 uV (para todos los registros en que existiera una amplitud P1-N1 menor a 10 uV) y, por ende, para el análisis de la amplitud se consideró un n=60.

Para el análisis de las latencias absolutas de P1 y N1, y de la latencia interpeak P1-N1, se consideraron sólo las respuestas presentes por oído, independiente si estas fueron simétricas o asimétricas con relación al oído contralateral. Los trazados sin respuesta, no se incluyeron en estos análisis, ya que carecen de los componentes necesarios para realizarlo. Por ende, los análisis de las latencias de oído derecho se realizaron con un n=53, y de oído izquierdo con un n=52.

6.4. Asociación entre actividad vestibulo-cólica y características de la muestra

Para los posteriores análisis de correlación bivariada y de regresión múltiple, en los que se incluyen como predictores del desempeño neuropsicológico la edad, escolaridad y la actividad vestibulo-cólica, es necesario determinar las posibles asociaciones que pudiese tener esta última con las otras variables predictoras. Es relevante describir la relación entre la edad y la amplitud de cVEMP, ya que ésta podría ser afectada por la edad. Asociaciones similares podrían existir entre la función coclear y la función vestibulo-cólica, debido a la cercanía anatómica de los órganos periféricos, ya que podrían demostrar asociaciones en relación con el funcionamiento coclear general o a la zona basal de la cóclea cercana al sáculo (medible mediante una audiometría tonal liminal). Como se muestra en el análisis de correlación simple de Spearman en la tabla IX, no existen asociaciones estadísticamente significativas entre la amplitud del cVEMP y las variables demográficas (edad y escolaridad) y auditivas (PTP y umbral tonal aéreo de 8 kHz) escogidas, y tampoco con la latencia. Se muestran gráficos de dispersión entre amplitud P1-N1 según oído y edad en la figura 4; años de escolaridad, en la figura 5; y PTP según oído en las figuras 6 y 7.

	Amplitud cVEMP oído derecho (n=60)		Latencia P1 oído derecho (n=53)		Amplitud cVEMP oído izquierdo (n=60)		Latencia P1 oído izquierdo (n=52)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Edad (años)	0.037	0.778	0.200	0.151	-0.185	0.158	-0.091	0.521
Escolaridad (años)	0.032	0.809	0.266	0.054	-0.148	0.260	0.117	0.409
PTP aéreo O.D. (dB HL)	0.091	0.487	0.185	0.186	--	--	--	--
PTP aéreo O.I. (dB HL)	--	--	--	--	-0.161	0.218	0.064	0.653
Umbral tonal aéreo 8000 Hz O.D. (dB HL)	0.031	0.817	0.161	0.250	--	--	--	--
Umbral tonal aéreo 8000 Hz O.I. (dB HL)	--	--	--	--	-0.145	0.270	-0.088	0.535

Tabla IX. Correlación entre amplitud P1-N1 y latencia P1 de cVEMP según oído y variables demográficas y auditivas.

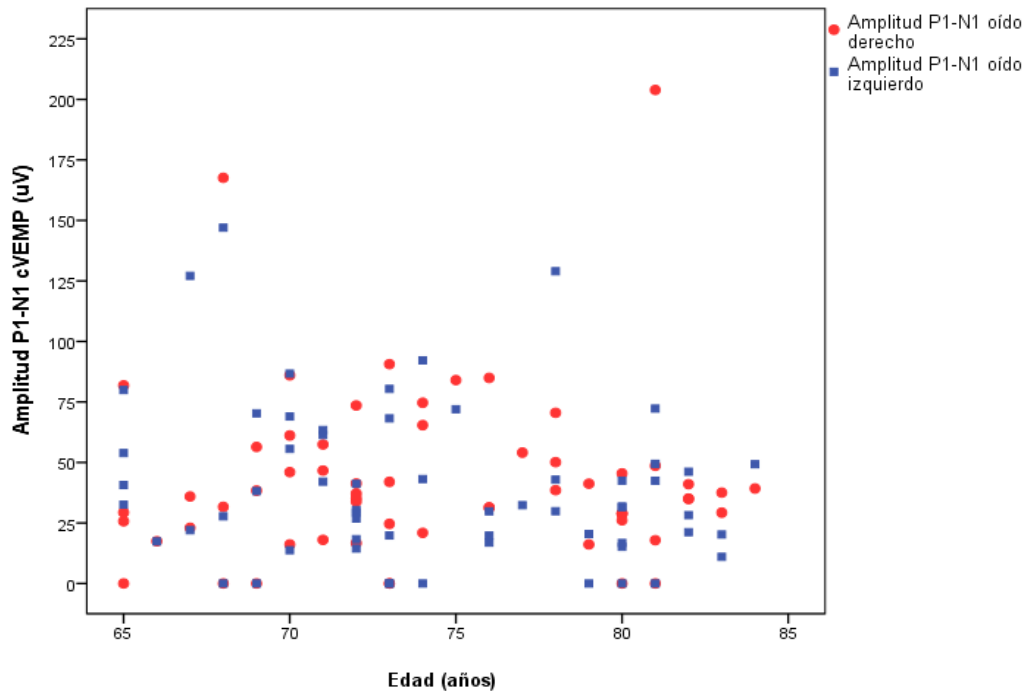


Figura 4. Gráfico de dispersión entre amplitud P1-N1 de cVEMP a 100 dB nHL según oído y edad de los participantes evaluados (amplitud cVEMP oído derecho y edad: $\rho = 0.032$, $p = 0.778$; amplitud cVEMP oído izquierdo y edad: $\rho = -0.185$, $p = 0.158$) ($n = 60$).

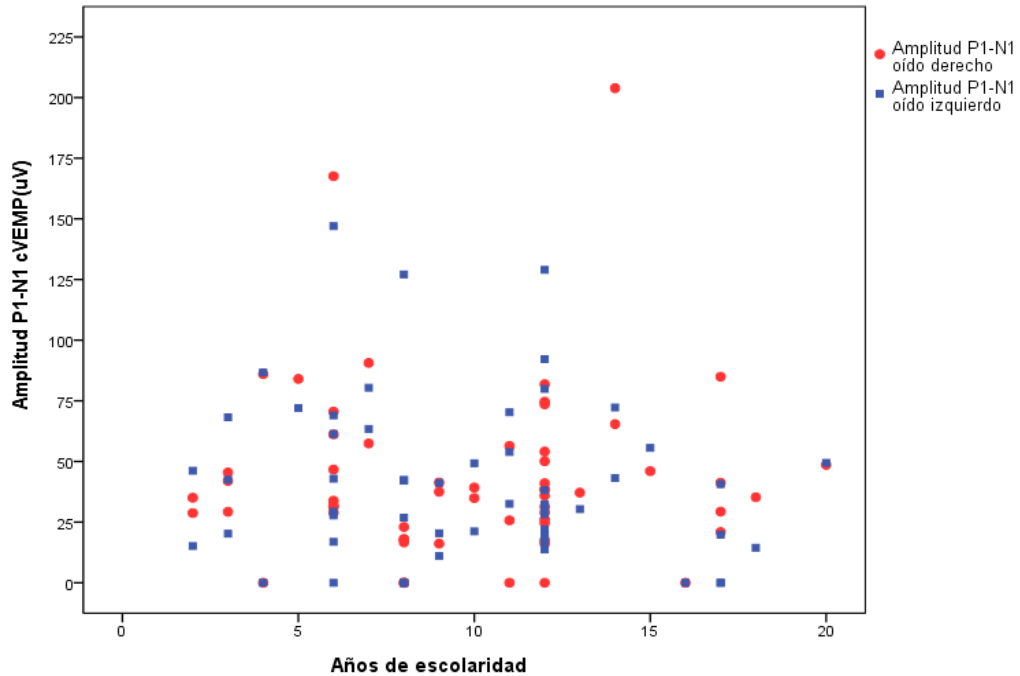


Figura 5. Gráfico de dispersión entre amplitud P1-N1 de cVEMP a 100 dB nHL según oído y años de escolaridad de los sujetos (amplitud cVEMP oído derecho y escolaridad: $\rho = 0.032$, $p = 0.809$; amplitud cVEMP oído izquierdo y escolaridad: $\rho = -0.148$, $p = 0.260$) ($n = 60$).

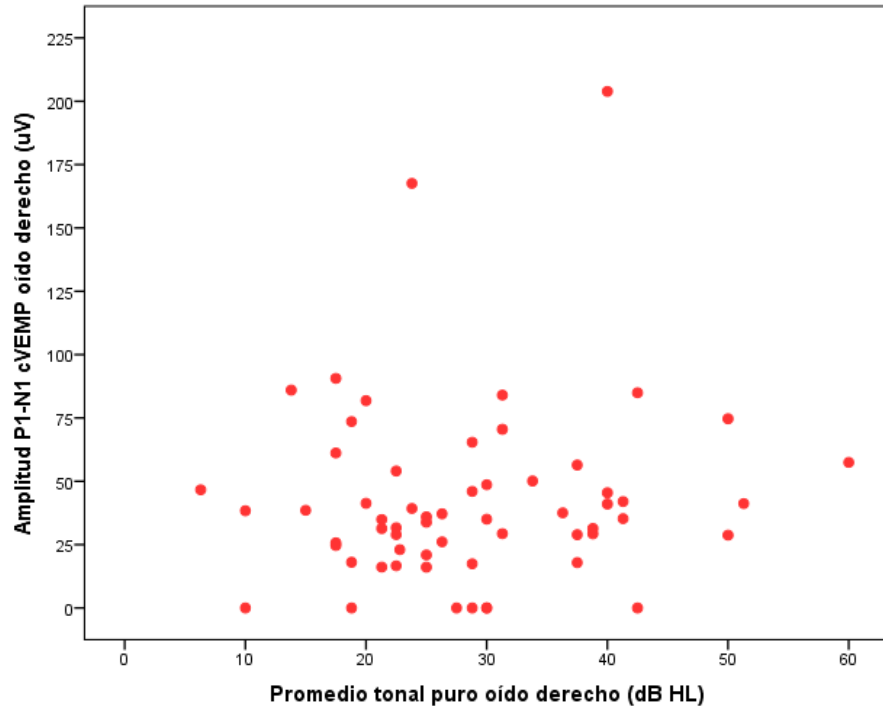


Figura 6. Gráfico de dispersión entre amplitud P1-N1 de cVEMP a 100 dB nHL de oído derecho y promedio tonal puro ipsilateral ($\rho= 0.091, p=0.487$) ($n=60$).

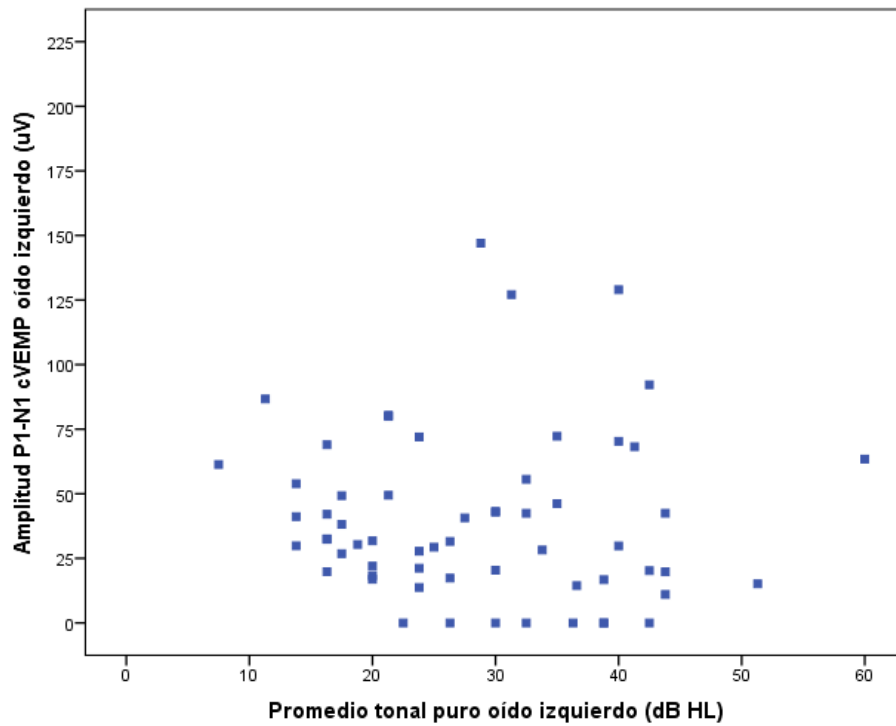


Figura 7. Gráfico de dispersión entre amplitud P1-N1 de cVEMP a 100 dB nHL de oído izquierdo y promedio tonal puro ipsilateral ($\rho= -0.161, p=0.218$) ($n=60$).

6.5. Asociación entre actividad vestibulo-cólica y desempeño neuropsicológico

6.5.1 Asociación entre amplitud del complejo P1-N1 de cVEMP y puntaje obtenido en pruebas neuropsicológicas.

Para poder establecer la correlación estadística entre la amplitud de la actividad vestibulo-cólica de cada oído y el desempeño neuropsicológico de los participantes en cada prueba, se utilizó la prueba de correlación de Spearman, ya que según el test de Shapiro-Wilk, los datos obtenidos respecto a la función vestibular, medida a través de cVEMP, presentan una distribución no normal, por lo que se utilizó esta prueba no paramétrica para el análisis de los datos.

En relación a los resultados obtenidos, presentados en la tabla X, en estos se puede observar una correlación significativa pero negativa entre el puntaje obtenido en la tarea de span de dígitos en orden directo, la que es utilizada para medir la habilidad neuropsicológica de memoria a corto en modalidad auditiva) y la amplitud del complejo P1-N1 de los cVEMP, elicitados desde el oído izquierdo ($\rho = -0.304$, $p = 0.018$), no siendo así para el oído derecho ($\rho = -0.147$, $p = 0.263$) (tabla X, figura 8).

El análisis realizado no arrojó correlaciones entre el resto de las pruebas neuropsicológicas y la amplitud de los cVEMP elicitados desde el oído derecho ni de oído izquierdo, pero sí tendencias de correlación entre la amplitud P1-N1 de oído derecho con la cantidad de errores perseverativos en WCST ($\rho = 0.224$, $p = 0.085$). Para el oído izquierdo se observan tendencias de correlación con el puntaje en MiniSea ($\rho = -0.23$, $p = 0.077$). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla X.

Dominio neuropsicológico	Test Neuropsicológico	Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho (n=60)		Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo (n=60)	
		rho	p	rho	p
		Atención selectiva	TMT-A (tiempo)	0.125	0.342
	TMT-A (tiempo por ítem)	0.117	0.374	0.099	0.452
Memoria de corto plazo (auditiva y visual)	Dígitos en orden directo (puntaje)	-0.147	0.263	-0.304	0.018*
	CBTT en orden directo (puntaje)	-0.081	0.536	-0.104	0.428
Memoria de trabajo (auditiva y visual)	Dígitos en orden inverso (puntaje)	0.167	0.201	-0.074	0.574
	CBTT en orden inverso (puntaje)	-0.113	0.391	-0.145	0.269
Memoria de largo plazo	FCSRT – recuerdo libre	0.007	0.957	0.042	0.750
	FCSRT – recuerdo con clave	-0.003	0.982	-0.132	0.315
	FCSRT- recuerdo total (libre + con clave)	0.040	0.764	-0.037	0.779
Habilidades visuoestructurivas	Copia de ROCF* (puntaje)	-0.214	0.107	-0.101	0.449
Funciones ejecutivas	TMT-B (tiempo)	0.124	0.345	0.188	0.150
	Test dígito-símbolo	-0.124	0.346	-0.142	0.278
	WCST (categorías correctas)	-0.080	0.541	0.031	0.814
	WCST (errores perseverativos)	0.224	0.085	0.080	0.544
	WCST (errores simples)	0.071	0.589	0.008	0.950
	Fluencia semántica	0.004	0.973	-0.022	0.867
	Fluencia fonológica /p/	-0.134	0.306	-0.224	0.085
	Fluencia fonológica /a/	-0.114	0.384	-0.214	0.101
	FAB	0.060	0.649	-0.071	0.592
Cognición social y emocional	MiniSea	-0.210	0.108	-0.230	0.077

Tabla X. Correlación estadística entre la amplitud P1-N1 del registro cVEMP según oído y el puntaje obtenido por los participantes en las distintas pruebas neuropsicológicas (n=60).

**El análisis de correlación que incluye el puntaje en la prueba ROCF fue realizado con n=58.*

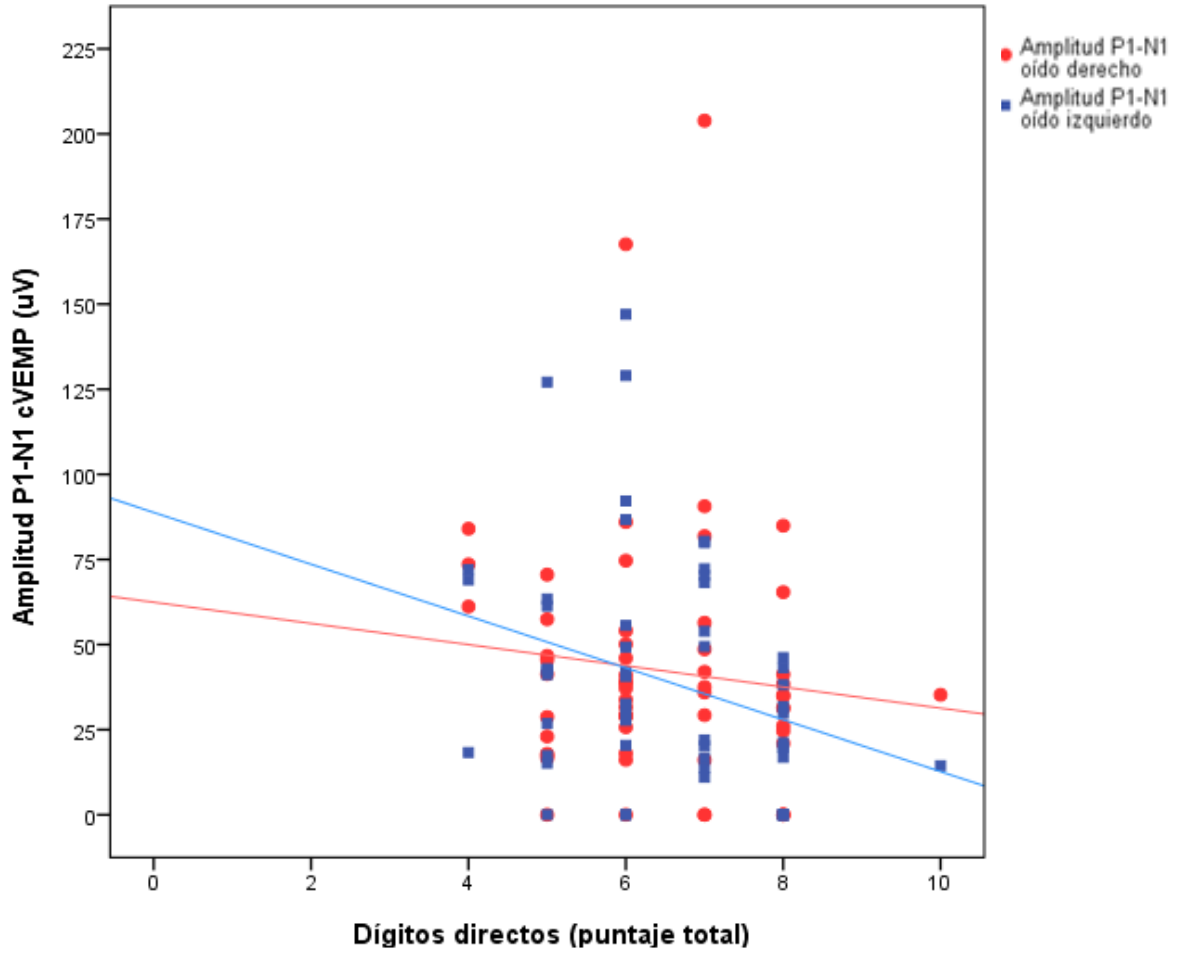


Figura 8. Gráfico de dispersión entre amplitud del complejo P1-N1 de cVEMP a 100 dB nHL según oído y puntaje total en la tarea de repetición de dígitos en orden directos (amplitud cVEMP oído derecho y puntaje dígitos directos: $\rho = -0.147$, $p = 0.263$; amplitud cVEMP oído izquierdo y puntaje dígitos directos: $\rho = -0.304$, $p = 0.018^*$) ($n=60$).

6.5.2. Asociación entre latencia de P1 de cVEMP y puntaje obtenido en pruebas neuropsicológicas.

Para poder establecer la correlación estadística entre la latencia de la actividad del reflejo vestíbulo-cólico y el desempeño neuropsicológico de los participantes en las distintas pruebas utilizadas en esta investigación, se utilizó la prueba de correlación de Spearman, ya que según los resultados arrojados por la prueba de Shapiro-Wilk, los datos obtenidos respecto al puntaje en la mayoría de los tests cognitivos, presentan una distribución no normal.

En relación con el análisis de correlación bivariada, resultados que son presentados en la tabla XI, se puede observar que no existen asociaciones estadísticamente significativas entre la latencia de P1 y el puntaje de ninguna de las pruebas neuropsicológicas aplicadas. El análisis tampoco muestra tendencias de correlación entre las variables.

Dominio neuropsicológico	Test Neuropsicológico	Latencia P1 cVEMP oído derecho (n=53)		Latencia cVEMP oído izquierdo (n=52)	
		rho	p	rho	p
Atención selectiva	TMT-A (tiempo)	-0.160	0.253	-0.121	0.391
	TMT-A (tiempo por ítem)	-0.164	0.242	-0.117	0.410
Memoria de corto plazo (auditiva y visual)	Dígitos en orden directo (puntaje)	0.169	0.226	0.018	0.897
	CBTT en orden directo (puntaje)	0.209	0.134	0.113	0.424
Memoria de trabajo (auditiva y visual)	Dígitos en orden inverso (puntaje)	0.039	0.782	0.053	0.712
	CBTT en orden inverso (puntaje)	-0.068	0.630	0.132	0.352
Memoria de largo plazo	FCSRT – recuerdo libre	-0.003	0.981	-0.099	0.487
	FCSRT – recuerdo con clave	0.011	0.939	-0.105	0.459
	FCSRT- recuerdo total (libre + con clave)	-0.044	0.754	-0.141	0.319
Habilidades visuoconstructivas	Copia de ROCF* (puntaje)	0.190	0.181	0.007	0.961
Funciones ejecutivas	TMT-B (tiempo)	-0.006	0.962	0.083	0.528
	Test dígito-símbolo	0.097	0.488	0.135	0.339
	WCST (categorías correctas)	0.146	0.296	0.090	0.524
	WCST (errores perseverativos)	-0.183	0.191	-0.189	0.179
	WCST (errores simples)	-0.019	0.892	-0.040	0.779
	Fluencia semántica	0.178	0.202	0.023	0.872
	Fluencia fonológica /p/	0.215	0.122	-0.014	0.923
	Fluencia fonológica /a/	-0.004	0.977	-0.005	0.969
	FAB	0.059	0.672	-0.037	0.792
Cognición social y emocional	MiniSea	0.030	0.833	0.096	0.499

Tabla XI. Correlación estadística entre la latencia P1 del registro cVEMP según oído y el puntaje obtenido por los participantes en las distintas pruebas neuropsicológicas (n=53, para correlación entre puntaje de pruebas neuropsicológicas y cVEMP de oído derecho; n=52 para correlación entre puntaje de pruebas neuropsicológicas y cVEMP oído izquierdo). Para el análisis que incluye ROCF, este fue realizado con n=51 para oído derecho, n=50 para oído izquierdo).

6.6. Modelos de regresión lineal múltiple de actividad vestibulo-cólica, edad y años de escolaridad como predictores del desempeño neuropsicológico

6.6.1. Amplitud P1-N1 ajustado por edad y/o escolaridad como predictores del desempeño neuropsicológico.

En relación a los resultados obtenidos en el análisis de correlación simple bivariada entre amplitud del complejo P1-N1, que muestra medición de la actividad vestibulo-cólica según oído estimulado, y el puntaje obtenido por los sujetos en las distintas pruebas neuropsicológicas, se observaron tendencias de correlación entre la magnitud de cVEMP de oído derecho con los errores perseverativos en la prueba Wisconsin Card Sorting Test ($\rho=0.22$, $p=0.085$; tabla X), que mide función ejecutiva (flexibilidad cognitiva reactiva) y también con el puntaje obtenido en el MiniSea ($\rho=-0.21$, $p=0.108$; tabla X), el cual mide cognición emocional y social. Se incluyeron estos tests y otros relacionados a estas funciones neuropsicológicas, específicamente a funciones ejecutivas, en modelos de regresión lineal múltiple, para ajustar estas variables por edad y años de escolaridad. Para el oído izquierdo, los resultados anteriores muestran tendencia de posibles asociaciones entre la magnitud del cVEMP de dicho oído con el desempeño en fluencia fonológica con /p/ y /a/ ($\rho=-0.224$, $p=0.085$; $\rho=-0.214$, $p=0.101$, respectivamente; tabla X), las cuales también miden funcionamiento ejecutivo (flexibilidad cognitiva espontánea) y además con el MiniSea ($\rho=-0.23$, $p=0.077$; tabla X), por lo que se realiza el mismo análisis ajustado por edad y años de escolaridad.

I. Asociación entre amplitud P1-N1 de cVEMP y desempeño neuropsicológico ajustado por escolaridad y/o edad

a. Predictores del desempeño en copia de figura de Rey-Osterrieth (ROCF)

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple considerando como predictores del puntaje obtenido en la copia de la figura de Rey-Osterrieth, con la que se evalúan habilidades visuoespaciales, la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho, edad y los años de escolaridad. Este análisis se realizó con un n=58.

El primer modelo (tabla XII) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1 y años de escolaridad como predictores del puntaje en la copia de ROCF. Como se observa en la tabla, la amplitud de cVEMP de oído derecho no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí los años de escolaridad. En el análisis de correlación simple, la variable años de escolaridad está relacionada al puntaje de ROCF ($\rho = 0.518$, $p = 0.000$). El modelo de regresión presenta un R^2 0.198, R^2 ajustado de 0.168, $p = 0.002$.

Modelo 1	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	t	p
Constante	24.079	2.109	--	19.854 – 28.305	11.42	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho	-0.028	0.02	-0.169	-0.068 – 0.012	-1.403	0.166
Años de escolaridad	0.603	0.177	0.412	0.249 – 0.958	3.413	0.001*

Tabla XII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y años de escolaridad como predictores del puntaje en copia de ROCF (n=58).

El siguiente modelo (tabla XIII) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1 y edad como predictores del puntaje en la copia de ROCF. Como se muestra, la amplitud de cVEMP de oído derecho no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí la edad. El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.131, R^2 ajustado de 0.099, $p= 0.021$.

Modelo 2	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	T	p
Constante	56.118	10.210	--	35.657 – 76.578	5.497	0.000*
Amplitud P1-N1	-0.026	0.021	-0.156	-0.068 – 0.016	-1.244	0.219
cVEMP oído derecho						
Edad	-0.351	0.137	-0.322	-0.625 - -0.076	-2.557	0.013*

Tabla XIII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y edad como predictores del puntaje en tarea de copia de ROCF($n=58$).

El tercer modelo (tabla XIV) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1 de oído derecho, años de escolaridad y edad como predictores del desempeño en la prueba copia de ROCF. Como se observa en la tabla, la amplitud de cVEMP de oído derecho no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí la edad y los años de escolaridad. El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.281, R^2 ajustado de 0.241, $p= 0.000$.

Modelo 3	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante	47.818	9.692	--	28.387 – 67.25	4934	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP O.D.	-0.027	0.019	-0.161	-0.065 – 0.012	-1.391	0.17
Años de escolaridad	0.569	0.169	-0.29	-0.569 - -0.063	-2.504	0.001*
Edad	-0.316	0.126	0.389	0.229 – 0.909	-3.358	0.015*

Tabla XIV. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho, años de escolaridad y edad como predictores del puntaje en ROCF($n=58$).

b. Predictores del desempeño en Wisconsin Card Sorting Test (errores perseverativos)

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple considerando como predictores de los errores perseverativos en la prueba neuropsicológica Wisconsin Card Sorting Test, la que mide flexibilidad cognitiva reactiva, la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho, edad y los años de escolaridad.

El primer modelo (tabla XV) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y años de escolaridad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en la prueba WCST. Como se observa en la tabla, la amplitud de cVEMP de oído derecho no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí los años de escolaridad. En el análisis de correlación simple, la variable años de escolaridad está relacionada inversamente a la cantidad de errores perseverativos en WCST ($\rho = -0.388$, $p = 0.002$). El modelo de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0.094, R^2 ajustado de 0.062, $p = 0.06$.

Modelo 1	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante	15.322	2.982	---	9.350 – 21.293	5.138	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho	0.013	0.03	0.054	-0.048 – 0.073	0.427	0.671
Años de escolaridad	-0.606	0.252	-0.303	-1.112 - -0.101	-2.402	0.02*

Tabla XV. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y años de escolaridad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en WCST ($n=60$).

El siguiente modelo (tabla XVI) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1 y edad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en WCST. Como se observa en la tabla, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí la edad. El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.21, R^2 ajustado de 0.182, $p= 0.001$.

Modelo 2	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante	-43.316	13.710	--	-70.77 - -15.862	-3.159	0.003*
Amplitud P1-N1	0.009	0.028	0.037	-0.048 - 0.065	0.317	0.752
cVEMP oído derecho						
Edad	0.711	0.184	0.456	0.343 -1.079	3.869	0.000*

Tabla XVI. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 y edad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en WCST ($n=60$).

El tercer modelo (tabla XVII) muestra la regresión entre la amplitud P1-N1, años de escolaridad y edad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en WCST. Como se observa en la tabla, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí la edad y los años de escolaridad. El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.276, R^2 ajustado de 0.237, $p= 0.000$.

Modelo 3	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante (a)	-35.149	13.725	---	62.644 - -7.654	-2.561	0.013*
Amplitud P1-N1 cVEMP O.D.	0.01	0.027	0.043	-0.044 - 0.065	0.38	0.706
Años de escolaridad	-0.517	0.229	-0.258	-0.976 - -0.059	-2.26	0.028*
Edad	0.669	0.178	0.429	0.312 - 1.027	3.75	0.000*

Tabla XVII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho, años de escolaridad y edad como predictores de la cantidad de errores perseverativos en WCST ($n=60$).

c. Predictores del desempeño en tarea de fluencia fonológica /p/.

A continuación, se muestran los resultados obtenidos en el análisis de regresión múltiple considerando como predictores del puntaje obtenido en la tarea de fluencia fonológica con fonema /p/, la que mide flexibilidad cognitiva espontánea y lenguaje, la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo, edad y los años de escolaridad.

El primer modelo de regresión utilizado incluyó las variables predictoras amplitud P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo y años de escolaridad como predictores del puntaje obtenido en la tarea de fluencia fonológica con fonema /p/. Como se observa en la tabla XVIII, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en el modelo de predicción, pero sí los años de escolaridad. En la correlación simple, la edad está relacionada con la el puntaje obtenido en esta prueba ($\rho = 0.359$, $p = 0.005$). El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.15, R^2 ajustado de 0.12, $p = 0.01$.

Modelo 1	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante (a)	7.205	1.639	--	3.922 – 10.448	4.395	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.018	0.017	-0.13	-0.052 – 0.016	-1.048	0.299
Años de escolaridad	0.361	0.13	0.344	-0.052 – 0.621	2.779	0.007*

Tabla XVIII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído izquierdo y años de escolaridad como predictores del puntaje obtenido en la prueba de fluencia fonológica con /p/ ($n=60$).

En el segundo modelo, incluido en la tabla XIX, se observan los resultados del análisis de la regresión entre la amplitud P1-N1 y edad como predictores del puntaje en la tarea de fluencia fonológica con /p/. Dentro del modelo, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en la predicción ($p= 0.067$), pero sí lo hace la edad. El modelo de regresión presenta R^2 de 0.093, R^2 ajustado de 0.061, $p= 0.062$.

Modelo 2	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	T	p
Constante (a)	26.523	8.081	--	10.341 – 42.704	3.282	0.002*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.033	0.018	-0.242	-0.069 – 0.002	-1.868	0.067
Edad	-0.204	0.106	-0.249	-0.416 – 0.008	-1.923	0.06

Tabla XIX. Modelo de regresión lineal múltiple entre amplitud P1-N1 de oído izquierdo y edad como predictores del puntaje obtenido en fluencia fonológica con /p/ (n=60).

En la tabla XX se muestra la regresión entre la amplitud P1-N1, años de escolaridad y edad como predictores del desempeño en fluencia fonológica con /p/. La amplitud de cVEMP y la edad no inciden significativamente en el modelo de predicción, al contrario de los años de escolaridad El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.188, R^2 ajustado de 0.144, $p= 0.008$.

Modelo 3	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	T	p
Constante	20.093	8.117	--	3.833 – 36.354	2.475	0.016*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.025	0.017	-0.181	-0.06 - 0.01	-1.433	0.157
Años de escolaridad	0.33	0.129	0.315	0.071 – 0.59	2.552	0.013*
Edad	-0.166	0.102	-0.203	-0.371 – 0.039	-1.62	0.111

Tabla XX. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído izquierdo, años de escolaridad y edad como predictores del puntaje obtenido en la prueba de fluencia fonológica con /p/ (n=60).

d. Predictores del desempeño en MiniSea

El análisis de regresión múltiple considerando como predictores del desempeño en la prueba neuropsicológica MiniSea, la que evalúa cognición social y emocional, la amplitud P1-N1 de cVEMP según oído, edad y los años de escolaridad.

El primer modelo de regresión incluyó las variables predictoras amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho y años de escolaridad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea. Como se detalla en la tabla XXI, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en la predicción, pero sí los años de escolaridad. En la correlación simple, los años de escolaridad están relacionados positivamente con la el puntaje obtenido en esta prueba ($\rho=0.308$, $p=0.017$). El modelo de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0.167, R^2 ajustado de 0.137, $p=0.006$.

Modelo 1	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	t	p
Constante	22.182	1.465	--	19.249 - 25.115	15.145	0.00*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho	-0.024	0.015	-0.195	-0.054 – 0.006	-1.61	0.113
Años de escolaridad	0.372	0.124	0.363	0.123 – 0.62	2.999	0.004*

Tabla XXI. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y años de escolaridad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea ($n=60$).

El segundo modelo analizado, incluido en la tabla XXII, arroja que la amplitud P1-N1 cVEMP de oído derecho no incide significativamente en la predicción del puntaje en el MiniSea, pero sí lo hace la edad. En la correlación simple, la edad está relacionada significativamente y de forma inversa con el puntaje en la tarea ($\rho= -0.354$, $p=0.006$). El modelo de regresión presenta un R^2 de 0.452, R^2 ajustado de 0.204, $p=0.001$.

Modelo 2	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	t	p
Constante (a)	50.172	7.047	--	36.061 – 64.283	7.12	0.00*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho	-0.022	0.014	-0.178	-0.051 – 0.007	-1.506	0.138
Edad	-0.329	0.094	-0.411	-0.518 - -0.139	-3.478	0.001*

Tabla XXII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho y edad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea (n=60).

En el siguiente modelo de regresión analizado, se muestra la predicción del desempeño en la prueba MiniSea a partir de la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho, años de escolaridad y edad. Como se observa en la tabla XXIII, la amplitud de cVEMP de oído derecho no incide significativamente en el modelo, al contrario de las otras dos variables predictoras. El modelo de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0.308, R^2 ajustado de 0.27, $p= 0.000$.

Modelo 3	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	T	p
Constante	44.937	6.874	--	31.168 – 58.706	6.538	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho	-0.023	0.014	-0.185	-0.05 – 0.005	-1.666	0.101
Años de escolaridad	0.332	0.115	0.324	0.102 – 0.561	2.893	0.005*
Edad	-0.302	0.089	-0.378	-0.481 - -0.123	-3.376	0.001*

Tabla XXIII. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído derecho, años de escolaridad y edad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea (n=60).

El siguiente modelo realizado, el cuarto, es similar al primer modelo ejecutado, pero con la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo como predictor, junto con años de escolaridad.

Como se detalla en la tabla XXIV, la amplitud de cVEMP no incide significativamente en la predicción, pero sí los años de escolaridad, la que está correlacionada con el puntaje en esta prueba según el análisis bivariado, tal como se mencionó anteriormente. El modelo de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0.138, R^2 ajustado de 0.108, $p=0.015$.

Modelo 4	Beta no estand.	Error estándar	Beta estand.	Beta IC 95%	T	p
Constante	21.895	1.612	--	18.666 - 25.124	13.58	0.00*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.013	0.017	-0.098	-0.047 - 0.02	-0.787	0.435
Años de escolaridad	0.351	0.128	0.343	0.096 - 0.607	2.752	0.008*

Tabla XXIV. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído izquierdo y años de escolaridad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea ($n=60$).

El siguiente modelo de regresión, en la tabla XXV, arroja que la amplitud P1-N1 cVEMP de oído izquierdo incide significativamente en la predicción del puntaje en el MiniSea de forma inversa, al igual que la edad. En la correlación simple, la edad y el desempeño en esta prueba se asocian significativamente de forma negativa ($\rho= -0.345$, $p= 0.006$). Este modelo de regresión presenta R^2 de 0.237, R^2 ajustado de 0.21, $p= 0.00$.

Modelo 5	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	T	p
Constante (a)	54.426	7.24	--	39.928 – 68.924	7.517	0.00*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.035	0.016	-0.262	-0.067 – 0.003	-2.202	0.032*
Edad	-0.379	0.095	-0.475	-0.57 - -0.189	-3.996	0.000*

Tabla XXV. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído izquierdo y edad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea (n=60).

El último modelo creado para predecir el rendimiento en la prueba MiniSea incluye como predictores la amplitud P1-N1 de cVEMP oído izquierdo, edad y años de escolaridad (tabla XXVI). En este modelo se obtiene que tanto la edad como los años de escolaridad tienen una incidencia significativa en el modelo, mientras que la amplitud de la respuesta electrofisiológica presenta un valor significativo que muestra una tendencia a la significancia respecto a su aporte en el modelo. Este modelo de regresión presenta un coeficiente de determinación R^2 de 0.312, R^2 ajustado de 0.275, $p=0.000$.

Modelo 6	Beta no estánd.	Error estándar	Beta estánd.	Beta IC 95%	t	p
Constante (a)	48.827	7.296	--	34.212 – 63.443	6.692	0.000*
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo	-0.028	0.016	-0.207	-0.059 – 0.003	1.784	0.08
Años de escolaridad	0.288	0.116	0.281	0.055 – 0.521	2.473	0.016*
Edad	-0.346	0.092	-0.433	-0.531 - -0.162	-3.767	0.000*

Tabla XXVI. Modelo de regresión lineal múltiple entre la amplitud P1-N1 de oído izquierdo, años de escolaridad y edad como predictores del puntaje obtenido en el MiniSea (n=60).

e. Otros modelos ajustados

Otros análisis de regresión múltiple realizados, entre la amplitud de cVEMP según oído (tanto derecho como izquierdo), ajustados por edad y/o escolaridad como predictores del desempeño neuropsicológico en tareas de función ejecutiva (las que incluyen TMT-B, test dígito-símbolo, categorías correctas y errores simples en el WCST, entre otras), mostraron que la actividad vestíbulo-cólica no es un predictor estadísticamente significativo dentro de estos modelos, al ser ajustado por edad y/o escolaridad.

Ajustes por escolaridad

Al construir el modelo de predicción para el desempeño en la tarea de memoria a corto plazo en modalidad auditiva, evaluada a través de la repetición de dígitos en orden directo, a partir de la amplitud P1-N1 del cVEMP de oído izquierdo (correlación simple $\rho = -0.304$, $p = 0.018$), edad y/o escolaridad, se obtienen modelos en que la predicción mediante cVEMP es estadísticamente significativa, pero inversa. La tabla XXVII muestra los resultados de algunos de estos análisis.

	Dígitos directos (puntaje)	CBTT en orden directo (puntaje)	Dígitos indirectos (puntaje)	CBTT en orden indirecto (puntaje)
R cuadrado	0.210*	0.102*	0.187*	0.131*
R cuadrado ajustado	0.183*	0.071*	0.159*	0.100*
p-valor regresión	0.001*	0.046*	0.003*	0.018*
Beta estand.				
Escolaridad	0.355*	0.323*	0.427*	0.292
Amplitud cVEMP OI	-0.239*	0.019	-0.028	-0.171
t				
Escolaridad	2.973	2.536*	3.530	2.336
Amplitud cVEMP OI	-2.007	0.149	-0.231	-1.364
p				
Escolaridad	0.004*	0.014*	0.001*	0.023*
Amplitud cVEMP OI	0.049*	0.882	0.818	0.178

Tabla XXVII. Resultados de modelo de regresión múltiple que muestra como predictores del desempeño neuropsicológico de memoria a corto plazo y de trabajo los años de escolaridad y la amplitud del P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo (n=60).

Ajustes por edad

En la tabla XXVIII, se muestran los resultados obtenidos en algunos análisis de regresión múltiple considerando como predictores del desempeño neuropsicológico en distintos dominios neuropsicológicos según la prueba utilizada y la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído derecho o izquierdo, junto con la edad de los sujetos participantes. En las tablas, se muestran los resultados del análisis realizado con la amplitud P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo, la que incluye, además, memoria de corto plazo y de trabajo, ya que según los resultados obtenidos en el análisis bivariado el desempeño neuropsicológico en la tarea de repetición de dígitos en orden directo está asociada de forma inversa con la actividad

vestíbulo-cólica del oído izquierdo, al igual que la memoria de trabajo en modalidad visuoespacial, medida a través de la tarea Corsi block tapping test en orden inverso. Lo mismo ocurre con el desempeño en las tareas TMT-B y en el test de dígito-símbolo y de forma similar con el puntaje obtenido en el test MiniSea, el cual mide cognición social y emocional.

	Dígitos directos (puntaje)	CBTT orden inverso (puntaje)	TMT-B (tiempo)	Test Dígito-símbolo	MiniSea
R cuadrado	0.088	0.249*	0.269*	0.303*	0.237*
R cuadrado ajustado	0.056	0.223*	0.244*	0.279*	0.210*
p-valor regresión	0.072	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
Beta					
Edad	0.012	-0.461	0.511	-0.555*	-0.475
Amplitud cVEMP OI	-0.294*	-0.323	0.265	-0.231*	-0.262
t					
Edad	0.090	-3.912	4.394	-4.888	-2.202
Amplitud cVEMP OI	-2.263*	-2.740	2.277	-2.035	-3.996
p					
Edad	0.929	0.000*	0.000*	0.000*	0.000*
Amplitud cVEMP OI	0.027*	0.008*	0.027*	0.046*	0.032*

Tabla XXVIII. Resultados de modelo de regresión múltiple que muestra como predictores del desempeño neuropsicológico la edad y la amplitud del P1-N1 de cVEMP de oído izquierdo ($n=60$).

6.6.2. Latencia P1 ajustada por edad y/o escolaridad como predictores del desempeño neuropsicológico

Sobre los resultados obtenidos en el análisis de correlación bivariada simple entre la latencia de P1 del cVEMP; y el puntaje obtenido por los sujetos en las distintas pruebas neuropsicológicas, se realiza el análisis de regresión múltiple para ajustar estas variables por edad y años de escolaridad. Este análisis no mostró resultados significativos para la latencia de P1 de cVEMP de oído derecho como predictor del desempeño de ROCF, así como tampoco del rendimiento en la tarea de fluencia fonológica con fonema /p/.

Al realizar análisis de regresión múltiple de forma exploratoria, sólo se obtuvo que con el ajuste de edad la latencia de P1 es significativa dentro del modelo de predicción en los errores perseverativos cometidos en WCST, mostrando una relación inversa (Tabla XXIX). No se obtuvieron otros resultados significativos para los ajustes según escolaridad para oído derecho ni izquierdo.

	ROCF*	WCST (errores perseverativos)
R cuadrado	0.115*	0.355*
R cuadrado ajustado	0.08*	0.330*
p-valor regresión	0.047*	0.000*
Beta		
Edad	-0.303	0.511
Latencia P1 OD	0.180	-0.352
t		
Edad	-2.268	4.484
Latencia P1 OD	1.351	-3.089
P		
Edad	0.028*	0.000*
Latencia P1 OD	0.183	0.003*

Tabla XXIX. Resultados del análisis de regresión múltiple predictores del desempeño neuropsicológico, edad de los participantes y la latencia de P1 de cVEMP de oído derecho (ajuste por edad) (n=53) (*ROCF n= 51).

6.7. Comparación entre grupos según diagnóstico cognitivo clínico y medidas de actividad vestibulo-cólica.

Por último, y basado en el estudio publicado en 2016 por el grupo de Agrawal, se tipificó a los participantes del estudio según el diagnóstico cognitivo realizado clínicamente, basado en la Escala de Clasificación de Demencia (CDR - *Clinical Dementia Rating*), la que evalúa orientación, memoria, juicio, resolución de problemas y rendimiento funcional en relaciones sociales, cuidado personal, hobbies y cuidado del hogar (114); y en la impresión clínica de los evaluadores expertos.

Según la clasificación cognitiva clínica, los 60 participantes se distribuyen en número según lo mostrado en la tabla XXX.

Diagnóstico cognitivo clínico	Número de sujetos (%)
Sujeto control	36 (60.0%)
Sujeto con quejas neuropsicológicas subjetivas	8 (13.3%)
Sujeto con deterioro cognitivo leve	12 (20.0%)
Sujeto con deterioro cognitivo y conductual leve	3 (5.0%)
Sujeto con demencia	1 (1.7%)

Tabla XXX. Distribución de los participantes según diagnóstico cognitivo clínico (n=60).

Al comparar la amplitud P1-N1 de los cVEMP según oído entre los cinco grupos de sujetos, clasificados según su diagnóstico clínico cognitivo, utilizando el test Kruskal-Wallis ANOVA, los resultados indican que no existen diferencias significativas en la magnitud de la actividad vestibulo-cólica (tabla XXXI).

	Control (n=36)		Quejas Subjet. (n=8)		MCI (n=12)		MCI/MBI (n=3)		Demencia (n=1)		p
	Prom	D.E.	Prom	D.E.	Prom	D.E.	Prom	D.E.	Prom	D.E.	
Amplitud P1-N1 cVEMP OD (uV)	37,85	25,74	50,45	50,82	50,00	50,27	62,44	26,05	0,00	--	0.234
Amplitud P1-N1 cVEMP OI (uV)	34,74	24,06	45,39	46,59	48,07	43,83	64,36	15,59	0,00	--	0.198

Tabla XXXI. Comparación de la amplitud P1-N1 de cVEMP según oído entre los grupos según clasificación cognitiva clínica (n=60).

Se observa en la figura 9, un gráfico de cajas que muestra los valores relacionados con la amplitud de P1-N1 de cVEMP para oído derecho e izquierdo en los distintos grupos de sujetos según diagnóstico cognitivo clínico.

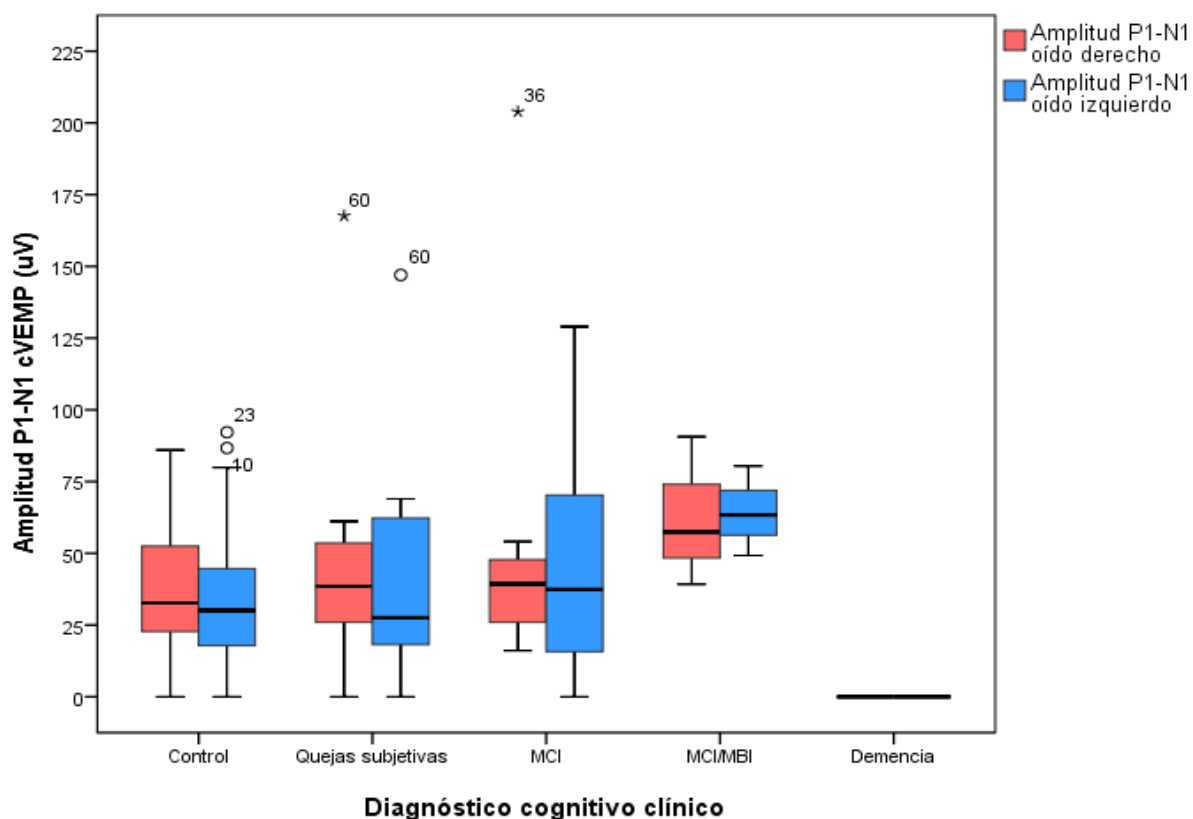


Figura 9. Gráfico de cajas en el que se observa la amplitud de cVEMP de oído derecho y izquierdo en microvolts en los distintos grupos de participantes según su diagnóstico cognitivo clínico (Kruskal-Wallis ANOVA oído derecho $p= 0.234$; oído izquierdo $p= 0.198$) (n=60).

Luego de realizar este análisis, se clasificó a los sujetos en dos grupos según la valoración cognitiva realizada por el equipo de expertos: el primer grupo incluye los participantes que presentan un diagnóstico clínico sin o con quejas subjetivas de disminución del propio desempeño neuropsicológico, denominado grupo “control” (n= 44). El segundo grupo, está conformado por los sujetos que presentan deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo y conductual leve y demencia (n= 16).

En la tabla XXXII se puede observar que, según esta clasificación, y utilizando la prueba de Mann-Whitney U, los grupos no presentan diferencias significativas con relación a la amplitud del complejo P1-N1 de cVEMP en oído derecho ni en oído izquierdo. En la figura 10 se muestra un gráfico de cajas agrupado representando la amplitud en cada uno de los grupos.

	Diagnóstico cognitivo						p
	Control			clínico alterado			
	Prom.	D.E.	Med.	Prom.	D.E.	Med.	
Amplitud P1-N1 cVEMP oído derecho 100 dB (uV)	40,14	31,37	34,98	48,53	46,26	40,23	0.525
Amplitud P1-N1 cVEMP oído izquierdo 100 dB (uV)	36,68	29,01	29,84	48,12	40,60	42,45	0.328

Tabla XXXII. Comparación de la amplitud P1-N1 de cVEMP según oído y diagnóstico cognitivo clínico clasificado (n=60).

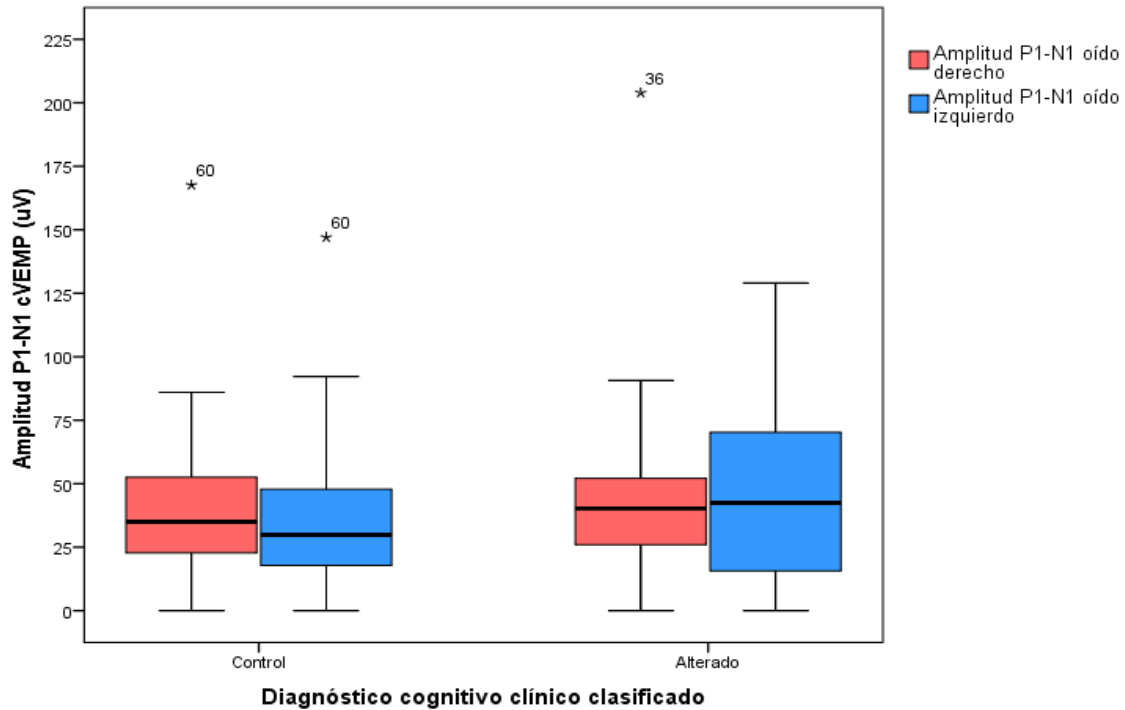


Figura 10. Gráfico de cajas en el que se observa la amplitud de cVEMP según oído en microvolts en los distintos grupos de participantes según su diagnóstico cognitivo clínico clasificado (Mann Whitney U: oído derecho: $p= 0.525$, oído izquierdo: $p= 0.328$) ($n=60$).

En la tabla XXXIII se observa la distribución de los participantes según diagnóstico cognitivo clínico clasificado y características de cVEMP agrupadas en simétricas y alteradas. Según el test exacto de Fisher, no existen diferencias entre ambos grupos al comparar la cantidad de sujetos con diagnóstico clínico control o alterado considerando las características de la respuesta del cVEMP.

	Control (n=44)	Diagnóstico cognitivo clínico alterado (n=16)	p
cVEMP simétrico	33 (75%)	8 (50%)	
cVEMP alterado	11 (25%)	8 (50%)	0.114

Tabla XXXIII. Clasificación de los cVEMP según análisis de simetría y diagnóstico cognitivo clínico clasificado, test exacto de Fisher.

6.8. Modelos de regresión logística entre diagnóstico cognitivo clínico realizado por experto y medida de función vestibular.

Se realizó un modelo de regresión logística entre ambos grupos y la amplitud del complejo P1-N1 de cVEMP según oído.

El análisis muestra que hay un 73,3% de posibilidades de acierto al asumir que los sujetos tienen un diagnóstico cognitivo clasificado como normal o con quejas subjetivas de disminución de desempeño neuropsicológico.

La asociación entre amplitud de P1-N1 de cVEMP según oído y el diagnóstico cognitivo clínico mostró, según el modelo de regresión logística, que el diagnóstico cognitivo no puede ser predicho por la amplitud del complejo P1-N1 de cVEMP en ninguno de los oídos.

Al predecir el diagnóstico cognitivo clasificado como control (que incluye controles y sujetos con quejas subjetivas) o alterado (que incluye participantes clasificados con MCI, MCI/MBI y demencia) a partir de las características de simetría y presencia/ausencia del potencial evocado miogénico vestibular cervical (cVEMP) se obtienen resultados que muestran que la asimetría de la actividad vestíbulo-cólica está relacionada con un aumento del odds ratio de diagnóstico cognitivo alterado.

Lo mismo ocurre al evaluar si la respuesta de cVEMP está presente en ambos oídos de forma simétrica o alterada, ya sea esta última de forma unilateral o ausente de forma bilateral. No existen resultados estadísticamente significativos para predecir el diagnóstico clínico alterado a partir de la presencia de una respuesta no simétrica o alterada (asimétrica o ausente de forma bilateral), pero se observa una tendencia de aumento del odds ratio (3 veces) al

presentarse una respuesta cVEMP alterada, ya sea asimétrica o ausente de forma bilateral. Los resultados se muestran en la tabla XXXIV.

	Diagnóstico cognitivo alterado		
	OR	OR 95% CI	P
Amplitud cVEMP oído derecho (uV)	1.006	0.991 – 1.022	0.426
Amplitud cVEMP oído izquierdo (uV)	1.010	0.993 – 1.028	0.234
cVEMP asimétrico (mayor en OD)	0.97	0.095 – 9.901	0.979
cVEMP asimétrico (mayor en OI)	3.00	0.211 – 42.624	0.417
cVEMP ausente bilateral	5.33	0.375 – 75.776	0.216
cVEMP asimétrico	0.97	0.095 – 9.901	0.979
cVEMP ausente bilateral	4.00	0.353 – 45.384	0.263
cVEMP alterado (ausente o asimétrico)	3.00	0.909 – 9.902	0.071
cVEMP ausente bilateral	1.50	0.155 – 14.522	0.726

Tabla XXXIV. Valores del modelo de regresión logística para predecir el diagnóstico cognitivo clínico a partir de la amplitud de la respuesta cVEMP, según oído y características de la respuesta (n=60).

Al realizar modelos de regresión logística ajustados por edad y/o escolaridad, no se encuentran predicciones significativas para el odds ratio en ninguno de ellos.

8. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este estudio fue describir las asociaciones entre la actividad vestibulo-cólica y el desempeño neuropsicológico en tareas de atención selectiva, memoria (de distintos tipos y en distintas modalidades), habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y cognición social y emocional en un grupo de adultos mayores sin alteraciones cognitivas según el cribado cognitivo y sin historial de sintomatología vestibular aguda o compensada.

Los métodos de evaluación utilizados en este estudio incluyeron el estudio de la función vestibulo-cólica mediante potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales (cVEMP), actual técnica Gold Estándar para evaluarla, y una batería de pruebas neuropsicológicas para evaluar los distintos dominios cognitivos anteriormente mencionados.

Considerando el modelo conceptual propuesto por Bigelow y Agrawal en 2015 (11), el cual se formula a partir de la revisión de múltiples estudios que sugieren y evidencian que la función vestibular periférica impacta en diversas funciones cognitivas tales como las habilidades visuoespaciales y la atención, entre otras, es que se formula, en esta investigación, la hipótesis que señala que las diferencias interindividuales en el rendimiento neuropsicológico de adultos mayores están vinculadas con las diferencias intersujetos de la actividad refleja vestibulo-cólica. Estas relaciones estarían basadas en tres mecanismos en los que participaría la disfunción vestibular periférica: la atrofia cortical de la red vestibular, la inestabilidad postural y de mirada que para ser compensadas requerirían mayores recursos atencionales y los trastornos emocionales asociados y consecuencia del trastorno vestibular (11).

En relación con la hipótesis planteada, el presente estudio entrega evidencia parcial respecto a dichas asociaciones, ya que se observan asociaciones débiles, otras sin significancia estadística, y algunas de ellas incluso paradójicas y contrarias a lo que se plantea.

En primer lugar, en este estudio, al evaluar la función vestíbulo-cólica en adultos mayores mediante la prueba electrofisiológica cVEMP, se pudo observar que, al igual como lo indican distintas publicaciones, al evocar este potencial utilizando un tono burst de 500 Hz. se obtuvo latencias para P1 de promedio 15.03 milisegundos (con rangos de 11.67 - 18.33 ms) y 15.29 milisegundos (rango 12.67 – 19.33 ms.) y para N1 de 24.66 milisegundos (rango 21.00 - 29.00 ms) y 25.23 milisegundos (22.00 – 30.67 ms.) para oído derecho e izquierdo respectivamente, lo que es concordante con estudios realizados por distintos grupos de investigación (117-121), mostrando valores de latencia promedio para el componente P1 de 17.4 milisegundos en el estudio de Janky y Shepard en 2009 (119) y 21.8 milisegundos en un estudio realizado en India en 2014 (120). Para los valores del componente N1, se han reportado latencias en promedio de hasta 26.4 (121) y 29.1 milisegundos (120) en grupos de adultos de mayores de 60 años. En relación con los valores de amplitud del trazado, se menciona en la literatura que, en este grupo de individuos, los cVEMP pueden ser de baja amplitud o estar ausentes en sujetos normales, por lo que se debe tener precaución en la interpretación del trazado (15, 121, 122). En este estudio, de los 60 participantes de la muestra, sólo 5 obtuvieron respuestas ausentes bilaterales en el registro de cVEMP y 5 individuos respuestas ausentes en un oído a pesar de no tener historia de patología vestibular periférica unilateral, lo que podría reflejar lo mencionado anteriormente.

Al realizar un análisis de correlación entre la amplitud del cVEMP y otras variables que pudiesen estar involucradas en la respuesta, se demostró, en este estudio, que valores audiométricos como el promedio tonal puro de vía aérea y el umbral tonal de 8000 Hz no están relacionados a esta respuesta de origen vestibular en ninguno de los oídos, lo que coincide con la literatura acerca de la independencia que tiene el potencial evocado miogénico vestibular por vía aérea de la activación de las aferencias cocleares (115,123). En cuanto a los efectos de edad en la amplitud P1-N1 o en la latencia de P1, el análisis de correlación no mostró asociaciones estadísticamente significativas, lo que difiere de otras publicaciones pero que presentan grupos de mayor heterogeneidad en cuanto a la edad, en las que incluso se demuestran diferencias significativas entre grupos de adultos de edad media y adultos mayores tanto en amplitud como en latencia (117 - 121).

Respecto a las asociaciones encontradas entre la actividad vestibulo-cólica y el desempeño neuropsicológico en los adultos mayores, los resultados muestran que existe una correlación negativa significativa entre el rendimiento en una tarea que evalúa memoria de corto plazo en modalidad auditiva (repetición de dígitos en orden directo) y la amplitud del cVEMP elicitado desde el oído izquierdo. Este es un hallazgo paradójico si se considera el modelo planteado por Bigelow y Agrawal (11), ya que según las interacciones que ocurrirían, la relación debiese ser directa y no inversa. Una de las explicaciones para esto podría ser el tamaño muestral utilizado en la investigación. Otra, podría estar en que, según el modelo animal planteado por Hüfner y colaboradores en 2007 y que mencionan es posiblemente similar en humanos (67), la vía tálamo-cortical que conecta el complejo de núcleos vestibulares del tronco encefálico con el hipocampo, y en cuyas conexiones contribuyen áreas

de la corteza parietal y del mismo tálamo (cuerpo geniculado medial, núcleo ventral posterior, núcleo intermedio), esté influida por aferencias de otras áreas que modulen o interfieran en el funcionamiento de la red en humanos, lo que actualmente se desconoce. Una última explicación y que, permitiría detallar el modelo, es que las aferencias vestibulares efectivamente están relacionadas e impactan en el desempeño cognitivo de tareas de memoria, pero sólo en modalidad visuoespacial en sujetos con patología vestibular unilateral que genere sintomatología (69), que en la muestra obtenida no estaría representada a pesar de las respuestas ausentes unilaterales en el cVEMP, debido a los efectos de edad que tiene esta técnica de medición. De la misma forma, las alteraciones de memoria en modalidad auditiva, evaluada en la prueba de repetición de dígitos, sólo han sido demostradas en sujetos con patología vestibular periférica de distinto tipo (63) y en individuos sin sintomatología vestibular como es este caso, no estarían relacionadas y el efecto observado en el análisis estaría relacionado con el tamaño de la muestra. Estos resultados son similares en los modelos de predicción mediante regresión lineal múltiple, que también muestran una relación inversa entre la amplitud de cVEMP de oído izquierdo con el puntaje obtenido en la repetición de dígitos en orden directo.

Además de lo anterior, el análisis bivariado arrojaron asociaciones no significativas entre la amplitud de cVEMP de oído derecho con el rendimiento neuropsicológico en las pruebas copia de ROCF, WCST, fluencia fonológica con /p/ y MiniSea, este último también demostró asociaciones no significativas con el oído izquierdo, al igual que el puntaje obtenido en la prueba de fluencia fonológica con /a/, las cuales fueron incluidas en modelos de regresión múltiple para ser ajustada por edad y/o años de escolaridad. De los modelos planteados, en sólo uno de ellos se observó el aporte estadísticamente significativo de la

amplitud de P1-N1 de oído izquierdo de la respuesta evocada vestibular a un modelo predictivo de rendimiento en la prueba MiniSea, al ser incluida con la edad en éste, sin embargo, esta relación es inversa, resultado contrario a lo esperado. La elección de una prueba de cognición social y emocional en la batería neuropsicológica, a pesar de que, dicho dominio cognitivo no se menciona en el modelo conceptual de Bigelow y Agrawal (11), fue realizada ya que existen reportes que vinculan la estimulación galvánica vestibular con el aumento del rendimiento en tareas de reconocimiento de caras familiares en pacientes con prosopagnosia y en el tiempo y precisión durante la tarea (82, 83). Si bien son funciones cognitivas distintas, en el estudio exploratorio se decidió incluir el reconocimiento de emociones ya que la prueba utiliza láminas con caras que las representan. Posibles redes neurales involucradas en la asociación encontradas se mencionan en el estudio de Hübner y colaboradores (2007), en el que indican que existen conexiones entre los núcleos vestibulares del tronco encefálico y distintos tipos de corteza, en este caso, corteza frontal, a través de vías cerebelosas (flóculo y paraflóculo) y talámicas (67), pero no se menciona con exactitud si esta presenta alguna dominancia por hemisferio. Otra de las explicaciones para la relación es que el tamaño de muestra es insuficiente y por ende ésta no se puede generalizar a la población de adultos mayores en general. En el modelo de regresión múltiple se especifica que la edad también es un predictor de esta función neuropsicológica, sin embargo, en la correlación simple, la edad está relacionada de forma inversa al desempeño de los participantes en esta prueba, por lo que hay un efecto edad importante que lo afecta.

Los análisis realizados indican que existe una asociación inversa entre el rendimiento en la tarea de memoria de trabajo en modalidad visuoespacial (evaluada utilizando CBTT) al ser ajustado según edad en un modelo de regresión lineal múltiple, y la amplitud de cVEMP

de oído izquierdo, al igual que para el test de dígito-símbolo. Respecto al desempeño en CBTT, los hallazgos de esta investigación no coinciden con los escasos reportes recientes que existen, ya que estos sugieren que, al presentar una patología vestibular unilateral, el rendimiento en esta tarea disminuye (69), y que, al estimular el sistema vestibular mediante estimulación galvánica, el desempeño en esta tarea visuoespacial mejora (84). En cuanto a la predicción del rendimiento en el test de dígito-símbolo, los resultados obtenidos no coinciden con lo indicado en la literatura respecto a las posibles asociaciones entre la función vestibular y las funciones ejecutivas (11).

Relaciones directas estadísticamente significativas se encontraron entre el puntaje corregido obtenido en el TMT-B y la amplitud del cVEMP de oído izquierdo. Este último hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por Wei y colaboradores en 2017 (89) utilizando también la misma prueba neuropsicológica en usuarios con alteraciones cognitivas (DCL y demencia), reportando que, dentro de este grupo, los pacientes que además presentan pérdida vestibular bilateral cometen entre tres y cuatro veces más errores que los usuarios con déficit cognitivo que presentan función vestibular normal. Además de evaluar función ejecutiva, esta prueba evalúa funciones como la velocidad de procesamiento y el escaneo visual (94). En el reporte de Wei y colaboradores (89), se observó que los adultos con diagnóstico cognitivo alterado se pueden clasificar según sus habilidades espaciales y, justamente, los con peor desempeño en tareas relacionadas, presentan además una reducida función vestibular a nivel periférico. Según el modelo de Hübner y colaboradores (67), tanto la corteza frontal, involucrada en las funciones ejecutivas y circuitos de atención; como la parietal, asociada más a funciones visuoespaciales; recibirían aferencias vestibulares a través de una vía talámica, lo que podría explicar la asociación entre el rendimiento en el TMT-B y la

amplitud del cVEMP de oído izquierdo. Sin embargo, los resultados obtenidos en este modelo de predicción, el que incluye la edad, indica que esta variable también presenta una asociación inversa con el desempeño en el TMT-B, lo que ha sido reportado en Latinoamérica en un estudio realizado en 2009, en el cual se correlacionó de manera directa la edad con el tiempo en que se logra completar la prueba (124).

En cuanto a la latencia de P1 del cVEMP y su asociación con el desempeño neuropsicológico en los distintos dominios cognitivos, los resultados iniciales demostraron que no existe relaciones significativas entre ellas. En el análisis exploratorio realizado posteriormente (en el caso de demostrar tendencias en el análisis covariado) se observó que en la predicción del número de errores perseverativos en el WCST, la latencia de P1 es significativa, pero de forma inversa, al contrario de la edad. Al igual que para las otras pruebas, no existen reportes de asociaciones específicas entre la función vestibular y pruebas que evalúen flexibilidad cognitiva reactiva, sólo entre función ejecutiva evaluada utilizando otro tipo de pruebas (63).

En el presente estudio también se exploró la predicción que pudiesen tener las características del trazado obtenido del cVEMP, como la amplitud y su simetría entre registros de oído derecho y oído izquierdo en el diagnóstico cognitivo clínico a los sujetos de la muestra. Los resultados indican que se podría predecir un diagnóstico cognitivo alterado a partir de la asimetría y/o de la ausencia bilateral de trazado de cVEMP. Según el análisis, respuestas ausentes de forma bilateral podrían aumentar 4 veces la probabilidad de tener un diagnóstico cognitivo de deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo/conductual leve o

demencia, al considerar la asimetría de la respuesta dentro del modelo, sin embargo, esto no es significativo estadísticamente. Otros resultados indican que al tener un cVEMP alterado de forma bilateral, es decir, con ausencia de respuesta o con un nivel de asimetría mayor al 36%, independiente del oído, la probabilidad de estar frente a un usuario con alteraciones cognitivas es 3 veces mayor que al tener respuestas presentes y simétricas en el estudio electrofisiológico vestibular. Harun y colaboradores reportaron en 2016 (10), en un estudio realizado con pacientes con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer y controles, que la ausencia de cVEMP de forma bilateral aumenta en 3.42 veces la probabilidad de estar frente a un usuario con enfermedad de Alzheimer, lo que concuerda con los resultados obtenidos en esta investigación con sujetos con puntaje de MMSE igual o mayor a 24 pero clasificados clínicamente como pacientes con deterioro leve (cognitivo o cognitivo y conductual) o demencia. Lo anterior coincide con lo publicado por varios grupos de investigación respecto a las interacciones que existen entre la función vestibular periférica y el hipocampo, fundamentalmente, pero también con otras áreas corticales asociadas a diversas funciones neuropsicológicas (8-9, 25-31, 62-86).

Respecto a lo anterior, los resultados obtenidos muestran que los sujetos con deterioro cognitivo y conductual leve presentan una amplitud de cVEMP de ambos oídos mayor que los sujetos cognitivamente normales y que los con quejas neuropsicológicas subjetivas, y, a su vez, el sujeto con demencia según la clasificación clínica presenta actividad vestibulo-cólica ausente de forma bilateral. Esto coincide con los hallazgos de Harun y colaboradores en 2016, que muestran que los sujetos cognitivamente normales presentan un cVEMP de menor amplitud que los sujetos con deterioro cognitivo leve, y que, a la misma vez, los sujetos con demencia presentan menor amplitud que los sujetos con deterioro cognitivo leve y los sujetos

controles (10). Estos resultados podrían sugerir que, al estar frente a una patología cognitiva leve, la función vestibular aumentaría su actividad con el fin de compensar las alteraciones neuropsicológicas, incrementando la información proyectada hacia el hipocampo y otras cortezas cerebrales para aportar a las funciones cognitivas que se estarían alterando. La figura 11 muestra la propuesta que se genera a partir de esta hipótesis avalada por los resultados obtenidos en esta investigación y hallazgos previos (10).

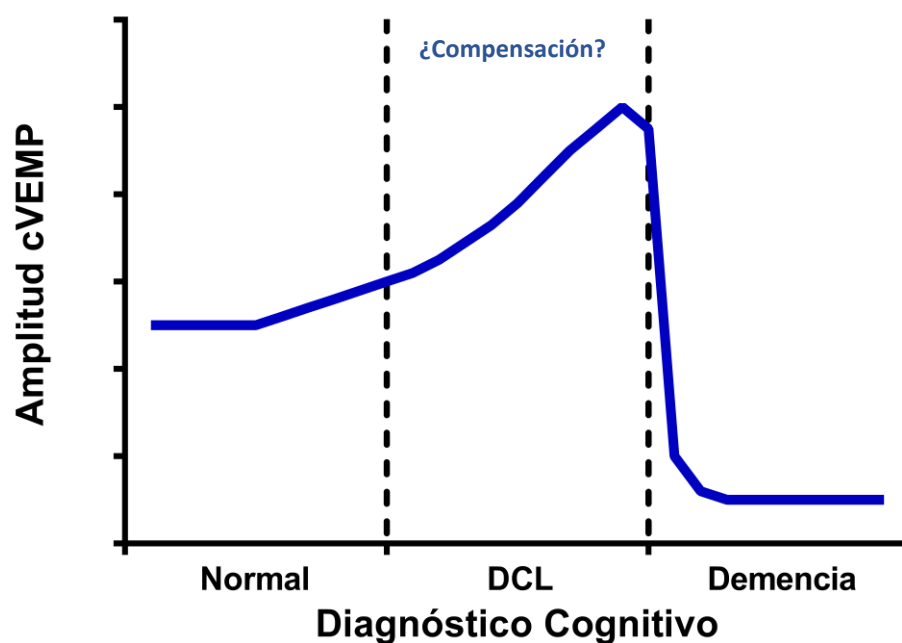


Figura 11. Propuesta. Variación de la amplitud de cVEMP según evolución de patología cognitiva.

Un punto importante respecto a lo anterior es el uso que podrían tener los cVEMP como posibles biomarcadores que sugieran deterioro cognitivo leve y/o enfermedad de Alzheimer en adultos, cuando éstas se encuentran en etapa subclínica, específicamente como marcadores de posibles trastornos visoespaciales que se observan en algunos tipos de

alteraciones cognitivas según el predominio, como el Alzheimer con alteraciones espaciales (88).

La relevancia de este supuesto es que si, en un futuro, llegan a comprobarse más asociaciones entre las patologías cognitivas descritas y la función vestibular, la estimulación y/o rehabilitación vestibular podría utilizarse como un método complementario a la terapia cognitiva y farmacológica en personas con deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer u otras patologías cognitivas, con el propósito de mejorar indirectamente ciertas funciones cognitivas relacionadas al sistema vestibular y obtener resultados terapéuticos más satisfactorios, y al contrario, la estimulación y terapia cognitiva podría favorecer a personas con déficits vestibulares.

Una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño de muestra utilizado, ya que esto influye directamente en los resultados obtenidos, ya que éste fue calculado para realizar análisis de correlación simple. Se realizaron otros análisis como regresiones lineales múltiples y regresiones logísticas utilizando el tamaño de muestra previamente estimado y no el necesario para ejecutarlos.

Dentro de los análisis estadísticos que se pudiesen realizar a futuro con un mayor tamaño muestral, se encuentran la incorporación de la variable sexo a los análisis de regresión múltiple, ya que puede estar relacionada con la actividad vestibulo-cólica y con el desempeño neuropsicológico en este grupo etario. Otra de las modificaciones que se podrían realizar en los análisis, sería la conversión de los puntajes netos de las pruebas a puntajes z, con el fin de homologar el rendimiento de los sujetos en los distintos tests neuropsicológicos. Con esto, también sería posible realizar una agrupación de los puntajes z de los distintos tests según

dominio neuropsicológico para obtener un desempeño cognitivo según función evaluada y no sólo específico para cada prueba aplicada.

También, se podrían realizar modificaciones en las formas de análisis de las regresiones utilizadas, incluyendo, por ejemplo, la utilización de transformaciones logarítmicas previa ejecución de los análisis, considerando que la mayoría de los datos obtenidos a partir de la muestra no presentan una distribución normal.

Otra de las salvedades que debiese ser considerada para algún próximo estudio es la inclusión de una mayor cantidad de pruebas vestibulares tanto electrofisiológicas como clínicas, y pruebas neuropsicológicas que evalúen habilidades como navegación y memoria espacial, atención de distintos tipos (sostenida, dividida, etc.) durante tareas de alta complejidad vestibular (tareas duales), entre otras, con el propósito de caracterizar de forma más específica la función vestibular periférica y el desempeño neuropsicológico en distintos grupos de personas según edad o sexo, por ejemplo.

Futuros estudios debiesen considerar el estudio de las relaciones vestibulares – neuropsicológicas utilizando pruebas que midan función vestibular como los potenciales evocados miogénicos vestibulares oculares (oVEMP), que mide la función del utrículo; video Head-Impulse test en los planos horizontal, LARP y RALP, técnica para evaluar la función de los canales semicirculares, como ya se ha realizado en algunas investigaciones (10); ya que en esta investigación se utilizó el cVEMP como técnica de evaluación de la función vestibular. Tal como se mencionó, es imprescindible que, además, se evalúen funciones cognitivas relacionadas a la navegación y memoria espacial de forma más específica, ya que las interacciones vestibulo-hipocampales están estudiadas y comprobadas en modelos animales y

humanos, pero no en relación a las características de las respuestas vestibulares electrofisiológicas (como amplitud o latencia) ni tampoco en mediciones de ganancia del reflejo vestíbulo-ocular y presencia de alteraciones cualitativas, como son los sacádicos correctivos, observables mediante vHIT.

9. CONCLUSIONES

En relación con los resultados obtenidos en los análisis de caracterización del desempeño vestibular y neuropsicológico, correlación entre ellos, análisis de regresión lineal múltiple y regresión logística, y a la hipótesis planteada en este estudio, se puede mencionar:

1. Tal como se indica en la literatura, en esta muestra de adultos mayores, la actividad vestibulo-cólica, medida a través de los potenciales evocados miogénicos vestibulares cervicales, es independiente de la función coclear, medida a través de audiometría tonal, de la edad de los sujetos y de los años de escolaridad.
2. El desempeño en una tarea de memoria a corto plazo en modalidad auditiva está relacionada significativamente y de forma inversa con la amplitud del cVEMP de oído izquierdo.
3. El rendimiento en una tarea que evalúa cognición social y emocional, está asociada estadísticamente de forma inversa con la amplitud del cVEMP de oído izquierdo, según un modelo ajustado por edad.
4. El desempeño en una tarea de memoria de trabajo en modalidad visuoespacial está relacionada significativamente de forma inversa con la amplitud del cVEMP de oído izquierdo, en un modelo predictivo ajustado por edad.

5. El desempeño en una tarea de función ejecutiva / visuoespacial (TMT – B) está asociado directamente con la amplitud del cVEMP de oído izquierdo en un modelo predictivo ajustado por edad.

6. La latencia del componente P1 del registro de cVEMP de oído derecho está asociada de forma inversa con la cantidad de errores perseverativos en la tarea de Wisconsin Sorting Card Test, la que mide flexibilidad cognitiva reactiva (función ejecutiva), según un modelo predictivo ajustado por edad.

7. El análisis estadístico indica que la ausencia bilateral de cVEMP aumenta cuatro veces la probabilidad de ser clasificado como un sujeto con diagnóstico cognitivo clínico alterado, ya sea este de deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo y conductual leve o demencia.

8. El análisis estadístico indica que la alteración en la respuesta de cVEMP, ya sea ausente de forma bilateral o asimétrica, aumenta tres veces la probabilidad de presentar un diagnóstico cognitivo clínico alterado, ya sea este de deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo y conductual leve o demencia.

9. Los resultados obtenidos en esta investigación deben ser considerado como parciales y no generalizables a la población adulta mayor, ya que el número de participantes de la muestra es limitado.

10. REFERENCIAS

1. Previc FH. (2013). Vestibular loss as a contributor to Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses* 80; 360–367.
2. Wiener SI, Berthoz A. (1993). Forebrain structures mediating the vestibular contribution during navigation. In: Berthoz A, ed. *Multisensory control of movement*. Oxford: Oxford University Press. 427–456.
3. Berthoz A. (1996). How does the cerebral cortex process and utilize vestibular signals? In: Baloh R, Halmagyi GM, eds. *Disorders of the vestibular system*. Oxford: Oxford University Press. 113–125.
4. Kaufman GD, Netts BA, Perachio AA. (1996). Vestibular and prepositus nuclei projections to the cerebral cortex labelled trans-synaptically by a-herpes virus. *J Vest Res.* 6, 4S:S4.
5. McNaughton BL, Mizumori SJY, Barnes CA, Leonard BJ, Marquis M, Green EJ. (1994). Cortical representation of motion during unrestrained spatial navigation in the rat. *Cerebral Cortex.* 4:27–39.
6. Brotchie PR, Anderson RA, Snyder LH, Goodman SJ. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature.* 375:232–235.
7. Taube JS. (1995). Head direction cells recorded in the anterior thalamic nuclei of freely moving rats. *J Neurosci.* 5:70–86.
8. Smith PF. (1997). Vestibular–Hippocampal Interactions. *Hippocampus.* 7:465–471.
9. Risey J, Briner W. (1990-1991). Dyscalculia in patients with vertigo, *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation.* 1(1), 31–37.

10. Harun A, Oh ES, Bigelow RT, Studenski S, Agrawal Y. (2016). Vestibular Impairment in Dementia. *Otol Neurotol.* 37(8):1137-42.
11. Bigelow RT, Agrawal Y. (2015). Vestibular involvement in cognition: Visuospatial ability, attention, executive function, and memory. *Journal of Vestibular Research.* 25: 73–89.
12. Hain TC, Helminski JO. (2007). *Anatomy and Physiology of the Normal Vestibular System.* En *Vestibular Rehabilitacion.* 3rd edition. Herdman S. F.A. Davis Company. Pennsylvania, EE.UU.
13. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. (2009). The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology.* 73: 1134-1141.
14. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. (2013). The Video Head Impulse Test (vHIT) Detects Vertical Semicircular Canal Dysfunction. *PLoS ONE.* 8(4).
15. Papathanasios ES, Murofushi T, Akin FW, Colebatch JG. (2014). International guidelines for the clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. *Clinical Neurophysiology.* 125, 658–666.
16. Previc, FH. (1993). Do the organs of the labyrinth differentially influence the sympathetic and parasympathetic systems? *Neuroscience and Biobehavioural Reviews.* 17, 397-404.
17. Yates BJ. (1992). Vestibular influences on the sympathetic nervous system. *Brain Res. Rev.* 17:51-59.
18. Magnin M, Jeannerod M, Putkonen PTS. (1974). Vestibular and saccadic influences on dorsal and ventral nuclei of the lateral geniculate body. *Exp Brain Res.* 21:1–18.
19. Liedgren SRC, Schwarz DWF. (1976). Vestibular evoked potentials in thalamus and basal ganglia of the squirrel monkey. *Acta Otolaryngol. (Stockh.).* 81:73–82.

20. Magnin M, Fuchs A. (1977). Discharge properties of neurons in the monkey thalamus tested with angular acceleration, eye movements and visual stimuli. *Exp Brain Res.* 28:293–299.
21. Buttner UV, Henn V, Oswald HP. (1977). Vestibular related neuronal activity in the thalamus of the alert monkey during sinusoidal rotation in the dark. *Exp Brain Res.* 30:435–444.
22. Magnin M, Kennedy H. (1979). Anatomical evidence of a third ascending vestibular pathway involving the ventral lateral geniculate nucleus and the intralaminar nuclei. *Brain Res.* 174:523–529.
23. Lang W, Buttner-Ennever JA, Buttner U. (1979). Vestibular projection to the monkey thalamus: an autoradiographic study. *Brain Res.* 177: 3–17.
24. Kaufman GD, Netts BA, Perachio AA. (1996). Vestibular and prepositus nuclei projections to the cerebral cortex labelled trans-synaptically by a-herpes virus. *J Vest Res.* 6, 4S:S4.
25. McNaughton BL, Mizumori SJY, Barnes CA, Leonard BJ, Marquis M, Green EJ. (1994). Cortical representation of motion during unrestrained spatial navigation in the rat. *Cerebral Cortex.* 4:27–39.
26. Brotchie PR, Anderson RA, Snyder LH, Goodman SJ. (1995). Head position signals used by parietal neurons to encode locations of visual stimuli. *Nature.* 375:232–235.
27. Hitier M, Besnard S, Smith PF. (2014). Vestibular pathways involved in cognition. *Frontiers in Integrative Neuroscience.* 8 (59): 1-16.
28. zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. (2011). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *Neuroimage.* 60, 162–169.
29. López C, Blanke O. (2011). The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res. Rev.* 67, 119–146.

30. Grüsser OJ, Pause M, Schreier U. (1990). Vestibular Neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J. Physiol.* 430, 559–583.
31. Shinder ME, Taube JS. (2010). Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition. *J. Vestib. Res.* 20, 3–23.
32. Fredrickson JM, Figge U, Scheid P, Kornhuber HH. (1966). Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the Rhesus monkey. *Exp.BrainRes.* 2, 318–327.
33. Ödkvist LM, Schwarz DWF, Fredrickson JM, Hassler R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the área 3a arm field in the squirrel monkey (*Saimirisciureus*). *Exp.BrainRes.* 21, 97–105.
34. Zarzecki P, Blum PS, Bakker DA, Herman D. (1983). Convergence of sensory inputs upon projection neurons of somatosensory cortex: vestibular, neck, head and forelimb inputs. *Exp.BrainRes.* 50, 408–414.
35. Guldin WO, Mirring S, Grüsser OJ. (1993). Connections from the neocortex to the vestibular brainstem nuclei in the common marmoset. *Neuroreport.* 5, 113–116.
36. Akbarian S, Grüsser OJ, Guldin WO. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 339, 421–437.
37. Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa S.F, Erminio F. (1994) Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp.Brain Res.* 99, 164–169.
38. Vitte E, Derosier C, Caritu Y, Berthoz A, Hasboun D, Soulie D. (1996). Activation of the hippocampal formation by vestibular stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp.BrainRes.* 112, 523–526.

39. Andersen RA. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Philos.Trans.R. Soc. Lond. BBiol. Sci.* 352, 1421– 1428.
40. Whitlock JR, Pfuhl G, Dagslott N, Moser MB, Moser EI. (2012). Functional Split between parietal and entorhinal cortices in the rat. *Neuron.* 73, 789–802.
41. Geesaman BJ, Andersen RA. (1996). The analysis of complex motion patterns by form/cue in variant MSTd neurons. *J. Neurosci.* 16, 4716–4732.
42. Cooper BG, Mizumori SJY. (2001). Temporary inactivation of the retrosplenial cortex causes a transient reorganization of spatial coding in the hippocampus. *J Neurosci.* 21, 3986–4001.
43. Cooper BG, Manka TF, Mizumori,S.J. (2001). Finding your way in the dark: the retrosplenial cortex contributes to spatial memory and navigation without visual cues. *Behav.Neurosci,* 115, 1012–1028.
44. Whishaw IQ, Maaswinkel H, Gonzalez CL, Kolb B. (2001). Deficits in allothetic and idiothetic spatial behavior in rats with posterior cingulate cortex lesions. *Behav.BrainRes.* 118, 67–76.
45. McNaughton B, Barnes C, Gerrard J, Gothard K, Jung M, Knierim J, et al. (1996). Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *J. Exp.Biol.* 199, 173–185
46. McNaughton BL, Battaglia FP, Jensen O, Moser EI, Moser MB. (2006). Path integration and the neural basis of the 'cognitive map'. *Nat.Rev. Neurosci.* 7, 663–678.
47. O'Keefe J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp. Neurol.* 51, 78–109.
48. Brown JE, Taube JS. (2007). Neural representations supporting spatial navigation and memory. *En: Representation and Brain*, ed S.Funahashi (Japón: Springer). 219–248.

49. Petrosini L. (1984). Task-dependent rate of recovery from hemilabyrinthectomy: an analysis of swimming and locomotor performances. *Physiol Behav.* 33: 799–804.
50. Semenov LV, Bures J. (1989). Vestibular stimulation disrupts acquisition of place navigation in the Morris water tank task. *Behav Neural Biol.* 51:346–363.
51. Mathews BL, Ryu JH, Bockaneck C. (1989). Vestibular contribution to spatial orientation. Evidence of vestibular navigation in an animal model. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 468:149–154.
52. Chapuis N, Krimm M, de Waele C, Vibert N, Berthoz A. (1992). Effect of post-training unilateral labyrinthectomy in a spatial orientation task by guinea pigs. *Behav Brain Res.* 51:115–126.
53. Takei Y, Grasso R, Berthoz A. (1996). Quantitative analysis of human walking trajectory on a circular path in darkness. *Brain Res Bull.* 40:491–496.
54. Takei Y, Grasso R, Semont A, Amorim MA, Berthoz A. (1996). Spatial memory during circular locomotion: effect of vestibular deficits. *J Vest Res.* 6, 4S:S13.
55. Grasso R, Ivanenko Y, Israel I, Berthoz A. (1996). Vestibular spatial memory: perception of horizontal angular displacements in two-dimensional trajectories. *J Vest Res.* 6, 4S:S16.
56. Stackman RW, Taube JS. (1997). Firing properties of head direction cells in the rat anterior thalamic nucleus: dependence upon vestibular input. *J Neurosci.* 17: 4349–4358.
57. Stackman RW, Clark AS, Taube JS. (2002). Hippocampal spatial representations require vestibular input. *Hippocampus.* 12, 291–303.
58. Russell NA, Horii A, Smith PF, Darlington CL, Bilkey DK. (2003). Long-term effects of permanent vestibular lesions on hippocampal spatial firing. *J. Neurosci.* 23, 6490–6498.

59. Cuthbert PC, Gilchrist DP, Hicks SL, MacDougall HG, Curthoys IS. (2000). Electrophysiological evidence for vestibular activation of the guinea pig hippocampus. *Neuroreport*. 11, 1443–1447.
60. Suzuki M, Kitano H, Ito R, Kitanishi T, Yazawa Y, Ogawa T, et al. (2001). Cortical and subcortical vestibular response to caloric stimulation detected by functional magnetic resonance imaging. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 12, 441–449.
61. Fasold O, von Brevern M, Kuhberg M, Ploner CJ, Villringer A, Lempert T, et al. (2002). Human vestibular cortex as identified with caloric stimulation in functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 17, 1384–1393.
62. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Bruning R, Markowitsch HJ, Kalla R, et al. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain*. 128, 2732–2741
63. Grimm RJ, Hemenway WG, Lebray PR, Black FO. (1989). The perilymph fistula syndrome defined in mild head trauma. *Acta Oto-Laryngologica, Supplementum*. 464, 1–40.
64. Ocon AJ. (2013). Caught in the thickness of brain fog: exploring the cognitive symptoms of Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Physiology*. 4: 63.
65. Schautzer F, Hamilton D, Kalla R, Strupp M, Brandt T. (2003). Spatial Memory Deficits in Patients with Chronic Bilateral Vestibular Failure, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1004(1), 316–324.
66. Hübner K, Stephan T, Hamilton DA, Kalla R, Glasauer S, Strupp M, Brandt T. (2009). Gray-matter atrophy after chronic complete unilateral vestibular deafferentation. *Ann N Y Acad Sci*. 1164:383-385

67. Hüfner K, Hamilton DA, Kalla R, Stephan T, Glasauer S, Ma J et al. (2007). Spatial Memory and Hippocampal Volume in Humans With Unilateral Vestibular Deafferentation. *Hippocampus*. 17:471–485.
68. Hüfner K, Binetti C, Hamilton DA, Stephan T, Flanagan VL, Linn J, et al. (2011). Structural and Functional Plasticity of the Hippocampal Formation in Professional Dancers and Slackliners. *Hippocampus*. 21:855–865.
69. Guidetti G, Monzani D, Trebbi M, Rovatti V. (2008). Impaired navigation skills in patients with psychological distress and chronic peripheral vestibular hypofunction without vertigo, *Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Società Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*. 28(1), 21–25
70. Xie Y, Bigelow RT, Frankenthaler SF, Studenski SA, Moffat SD, Agrawal Y. (2017). Vestibular loss in older adults is associated with impaired spatial navigation: Data from the Triangle Completion Task. *Frontiers in Neurology*. 8: 173.
71. Nascimbeni A, Gaffuri A, Penno A, Tavoni M. (2010). Dual task interference during gait in patients with unilateral vestibular disorders, *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*. 7(47).
72. Redfern MS, Muller ML, Jennings JR, Furman JM. (2002). Attentional Dynamics in Postural Control during Perturbations in Young and Older Adults, *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 57(8), 298–303.
73. Barin K, Jefferson GD, Sparto PJ, Parnianpour M. (1997). Effect of aging on human postural control during cognitive tasks. *Biomedical Sciences Instrumentation*. 33, 388–393.
74. Brown LA, Shumway-Cook A, Woolacott MH. (1999). Attentional demands and postural recovery: The effects of aging, *Journal of Gerontology* 54(4), 165–171.

75. Yardley L. (2001). Interference between postural control and mental task performance in patients with vestibular disorder and healthy controls. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 71(1), 48–52.
76. Teasdale N, Bard C, Larue J, Fleury M. (1993). On the cognitive penetrability of posture control. *Experimental Aging Research*. 19(1), 1–13.
77. Redfern MS, Talkowski ME, Jennings JR, Furman JM. (2004). Cognitive influences in postural control of patients with unilateral vestibular loss. *Gait and Posture*. 19, 105–114
78. Andersson G, Hagman J, Talianzadeh R, Svedberg A, Larsen HC. (2003). Dual-Task Study of Cognitive and Postural Interference in Patients with Vestibular Disorders. *Otology & Neurotology*. 24:289–293.
79. Roberts JC, Cohen HS, Sangi-Haghpeykar H. (2011). Vestibular disorders and dual task performance: Impairment when walking a straight path. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*. 21(3), 167–174.
80. Isaac V, Olmedo D, Aboitiz F, Délano P. (2017). Altered cervical vestibular-evoked myogenic potential in children with attention deficit and hyperactive disorder. *Frontiers in Neurology*. 8: 90.
81. Wilkinson D, Zubko O, DeGutis J, Milberg W, Potter J. (2009). Improvement of a figure copying deficit during subsensory galvanic vestibular stimulation. *Journal of Neuropsychology*. 4, 107–118.
82. Wilkinson D, Ko P, Kidluff P, McGlinchey R, Milberg W. (2005). Improvement of a face perception deficit via subsensory galvanic vestibular stimulation. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 11, 925–929.

83. Wilkinson D, Nicholls S, Pattenden C, Kilduff P, Milberg W. (2008). Galvanic vestibular stimulation speeds visual memory recall. *Exp Brain Res.* 189:243–248.
84. Ghaheri F, Ghahraman MA, Jarollahi F, Jalaie S. (2014). Visuo-spatial memory enhancement by galvanic vestibular stimulation: A preliminary report. *Audiol.* 23(1):50-61.
85. Dilda V, MacDougall HG, Curthoys IS, Moore ST. (2012). Effects of Galvanic vestibular stimulation on cognitive function. *Exp Brain Res.* 216:275–285
86. Bigelow RT, Semenov YR, Trevino C, Ferrucci L, Resnick SM, Simonsick EM, et al. (2015). Association Between Visuospatial Ability and Vestibular Function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am Geriatr Soc.* 63(9): 1837–1844.
87. McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer’s Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Demen.* 7:263–9.
88. Johnson DK, Storandt M, Morris JC, Galvin JE. (2009). Longitudinal study of the transition from healthy aging to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66:1254–9.
89. Wei EX, Oh ES, Aisha Harun A, Ehrenburg M, Agrawal Y. (2017). Vestibular Loss Predicts Poorer Spatial Cognition in Patients with Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer's Disease.* vol. Preprint. pp. 1-9.
90. Prevention of blindness and deafness. Grades of hearing impairment. World Health Organization. [Citado 2 de diciembre 2017]. Disponible en: http://www.who.int/pbd/deafness/hearing_impairment_grades/en/
91. Cohen J. (1992). A Power Primer. *Psychological Bulletin [PsycARTICLES]*. 112, 1; 155 – 159.

92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. (1975). "Minimal state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.* 12, 189- 198.
93. Partington JE, Leiter RG. (1949). Partington's pathway test. *The Psychological Service Center Bulletin.* 1: 9-20.
94. Salthouse, TA. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence.* 39 (4): 222-232.
95. Choi HJ, Lee DY, Seo EH, Jo MK, Sohn BK, Choe YM y cols. (2014). A normative study of the digit span in an educationally diverse elderly population. *Psychiatry Investig.* 11(1): 39-43.
96. Lemos R, Maroco J, Simoes MR, Santiago B, Tomás, JF, Santana I. (2015). The free and cued selective reminding test for predicting progression to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Journal of Neuropsychology.*
97. Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB. (2010). Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 24 (3): 284-290.
98. Corsi, PM. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain [tesis doctoral]. Montreal: McGill University.
99. Berch DB, Krikorian R, Huba EM. (1998). The Corsi Block-Tapping Task: Methodological and theoretical considerations. *Brain and Cognition.* 38 (3): 317-338.
100. Rey A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique (les problems). *Psychologie.* 28: 215-285.
101. Osterrieth PA. (1944). Filetest de copie d'une figure complex: Contribution a l'etude de la perception et de la memorie. *Archives de Psychologie.* 30: 286-356.

102. Rivera D, Perrin PB, Morlett-Paredes A, Galarza del Angel J, Martínez C, Garza MT, y cols. (2015). Rey-Osterrieth complex figure – copy and immediate recall: Normative data for the Latin American Spanish speaking adult population. *NeuroRehabilitation*. 37 (4): 677-698.
103. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. (2000). The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 55 (11): 1621-6.
104. Benton AL. (1968). Differential behavioural effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 6, 53–60.
105. Newcombe F. (1969). *Missile Wounds of the Brain. A Study of Psychological Deficits*. London: Oxford University Press.
106. Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front. Psychol*. 5:772. 1-10.
107. Weschler D. (1939). *The measurement and appraisal of adult intelligence (1st ed.)*. Baltimore: Williams and Wilkins Corporation.
108. Bettcher BM, Libon DJ, Kaplan E, Swenson R, Penney DL. (2011). Digit Symbol Substitution Test. In: Kreutzer JS, DeLuca J, Caplan B. (eds). *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Springer, New York, NY.
109. Berg EA. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J. Gen. Psychol*. 39: 15-22.
110. Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, y Dagher, A. (2001). Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 21(19), 7733-7741.

111. Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L. C., Levy, R., & Dubois, B. (2012). The sea (social cognition and emotional assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*, 26(1), 81–90.
112. Ekman P, Friesen WV. (1975). *Pictures of facial affect*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
113. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, Dubois B, Sarazin M. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*. 83(4):411-6.
114. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 140:566-572.
115. Colebatch JG, Halmagyi GM. (1992). Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology*. 42:1635–6.
116. Colebatch JG, Rothwell JC. (2004). Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clin Neurophysiol*. 115:2567–73.
117. Akin FW, Murnane OD, Tampas JW, Clinard CG. (2011). The effect of age on the vestibular evoked myogenic potential and sternocleidomastoid muscle tonic electromyogram level. *Ear Hear*. 32: 617-622.
118. Basta D, Todt I, Ernst A. (2005). Normative data for P1/N1 latencies of vestibular evoked myogenic potentials induced by air-or bone-conducted tone bursts. *Clin Neurophysiol*. 116: 2216 – 2219.
119. Janky KL, Shepard N. (2009). Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) testing: normative threshold response curves and effects of age. *J Am Acad Audiol*. 20 (8): 514-22.

120. Sarda S, Bhat S, Vanaja CS. (2014). Variation in the gaze, caloric test and vestibular-evoked myogenic potential with advancing age. *Indian J Otol.* 20: 4-9.
121. Singh NK, Kashyap RS, Supreetha L. (2014). Characterization of age-related changes in sacculocolic response parameters assessed by cervical vestibular evoked myogenic potentials. *Eur ArchOtorhinolaryngol.* 271:1869-1877.
122. Welgampola MS, Colebatch JG. (2001). Vestibulocollic reflexes: normative values and the effect of age. *Clin Neurophysiol.* 112(11):1971–1979
123. Takegoshi H, Murofushi T. (2003). Effect of white noise on vestibular evoked myogenic potentials. *Hearing Research.* 176 (1-2): 59-64.
124. Hamdan CA, Hamdan EM. (2009). Effects of age and education level on the Trail Making Test in a healthy Brazilian sample. *Psychology & Neuroscience.* 2, 2: 199 – 203.