

TESIS DOCTORAL

MODELOS CLÍNICOS EN
LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE

Tomàs Pérez Carbonell

OCTUBRE 2019

Programa de Doctorado en Medicina

DIRECTORES

Prof. Herminio Pérez Garrigues

Dr. Miguel Orts Alborch

Dr. José María Tenías Burillo

TUTOR

Prof. Jaime Marco Algarra



 Facultat de
Medicina i Odontologia

UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

AGRADECIMIENTOS

A mi tío, padrino, amigo y maestro Herminio por su paciencia, sus enseñanzas, las oportunidades que me ha otorgado, y sobretodo por su forma de transmitir la medicina.

Al Dr.Tenias por su guía, ayuda y disponibilidad.

Al Dr. Orts por haber contribuido en mi formación como ORL y por servir de igual modo como tutor y compañero.

Al Profesor Marco por el apoyo y confianza que deposita en mi cada día.

A mi madre por su apoyo, cariño y comprensión permanente e incondicional.

A mi padre por servirme como referente y guía en el desarrollo de esta profesión.

A mi hermano por su capacidad de hacerme desconectar del trabajo y la medicina.

A Silvia por estar presente en mis mejores momentos pero sobretodo apoyarme en los peores.

Al servicio de ORL del Hospital Clínico Universitario de Valencia por hacerme sentir como en casa cada día.

A los pacientes y profesionales de los servicios de ORL del Hospital clínico Universitario de Valencia y Hospital Universitario y Politécnico la Fe por ser su aportación una parte fundamental e indispensable en el desarrollo de este trabajo.

A todo el resto de personas que en algún momento u otro, y de un modo u otro me han ayudado en el desarrollo de esta tesis doctoral: Sergio, Óscar, Nacho, Tono, Pau, Pepe, Ferran, Marina, etc.

ÍNDICE

ABREVIATURAS **1**

1. INTRODUCCIÓN **5**

1.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE.	7
1.2. EVOLUCIÓN EN LA DEFINICIÓN DE EM.	8
1.3. HISTORIA NATURAL DE LA EM.	19
1.3.1. EDAD, SEXO Y RAZA.	21
1.3.2. COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AL INICIO.	23
1.3.3. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE Y MIGRAÑA.	29
1.3.4. INCAPACIDAD Y CALIDAD DE VIDA.	31
1.3.5. DURACIÓN E INTENSIDAD DE LAS CRISIS DE VÉRTIGO.	33
1.3.6. EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN.	38
1.4. ETIOLOGÍA DE LA EM.	44
1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA EM.	46
1.5.1. TEORÍA DE LA INTOXICACIÓN PERILINFÁTICA (1974).	46
1.5.2. TEORÍA MICROMECAÍNICA (1981).	48
1.5.3. TEORÍA DE LA DISMINUCIÓN DE FLUJO AL SACO ENDOLINFÁTICO (1997).	50
1.6. HISTOPATOLOGÍA DE LA EM.	52
1.6.1. HÍDROPS ENDOLINFÁTICO.	52
1.6.2. FIBROSIS VESTIBULAR.	55
1.6.3. LESIONES EN ÓRGANOS SENSORIALES.	55
1.6.4. ESTRÍA VASCULAR.	56
1.6.5. SACO ENDOLINFÁTICO.	56
1.6.6. LESIONES VASCULARES.	56
1.7. DIAGNÓSTICO DE LA EM.	57
1.7.1. EXPLORACIÓN FÍSICA.	58
1.7.2. VALORACIÓN AUDITIVA.	59
1.7.3. VALORACIÓN VESTIBULAR.	60
1.7.4. VALORACIÓN RADIOLÓGICA.	62
1.8. TRATAMIENTO DE LA EM.	63
1.8.1. TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE MÉNIÈRE.	64
1.8.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO.	64
1.9. EM BILATERAL.	71

2. OBJETIVOS **77**

3. METODOLOGÍA **81**

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	83
3.2. ÁMBITO.	83
3.3. MUESTRA.	84
3.3.2. GRUPOS MUESTRALES.	84
3.4. TRABAJO DE CAMPO Y RECOGIDA DE DATOS.	86
3.4.1. HERRAMIENTAS.	86
3.4.2. VARIABLES.	96
3.4.3. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS.	97

4. RESULTADOS **101**

4.1. RESULTADOS DE TODO EL GRUPO ESTUDIADO (N 410).	103
4.1.1. DESCRIPTIVOS GENERALES.	103
4.1.2. FACTORES DE COMORBILIDAD.	104
4.1.3. CRISIS DE TUMARKIN.	105
4.1.4. CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS.	105
4.1.5. GRADO DE INCAPACIDAD	107
4.2. RESULTADOS DE PACIENTES CON EM UNILATERAL (N: 327).	109
4.2.1. DESCRIPTIVOS GENERALES.	109
4.2.2. FACTORES DE COMORBILIDAD.	111
4.2.3. CRISIS DE TUMARKIN.	112
4.2.4. CIRUGÍA.	112
4.2.5. GRADO DE INCAPACIDAD	113
4.2.6. CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS.	115
4.2.7. EVOLUCIÓN DE LAS CRISIS DE VÉRTIGO.	118
4.2.8. EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN.	122
4.3. RESULTADOS DE PACIENTES CON EM UNILATERAL SEGUIDOS DESDE EL INICIO DE LA ENFERMEDAD (N:87).	125
4.3.1. DESCRIPTIVOS GENERALES.	125
4.3.2. FACTORES DE COMORBILIDAD.	126
4.3.3. CRISIS DE TUMARKIN.	127
4.3.4. CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS.	127
4.3.5. GRADO DE INCAPACIDAD	129
4.3.6. EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN.	130
4.4. MODELOS CLÍNICOS.	133
4.4.1. DESCRIPTIVOS SEGÚN MODELOS CLÍNICOS.	142

4.4.2.	FACTORES DE COMORBILIDAD Y CRISIS DE TUMARKIN.	143
4.4.3.	SÍNTOMA DE INICIO Y TIEMPO EN COMPLETAR LA TRIADA CLÍNICA.	143
4.4.4.	GRADO DE INCAPACIDAD	144
4.4.5.	CIRUGÍA.	146
4.4.6.	EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN POR MODELOS.	147
4.5.	RESULTADOS DE PACIENTES CON EM BILATERAL (n:59).	153
4.5.1.	DESCRIPTIVOS GENERALES.	153
4.5.2.	FACTORES DE COMORBILIDAD Y CRISIS DE TUMARKIN.	155
4.5.3.	CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS.	156
4.5.4.	CIRUGÍA.	158
4.5.5.	GRADO DE INCAPACIDAD.	159
4.5.6.	EVOLUCIÓN DE LAS CRISIS EN LA EM BILATERAL.	162
4.5.7.	EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN EN LA EM BILATERAL.	166
4.6.	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA CONVERSIÓN DE LA EM DE UNILATERAL A BILATERAL.	171
5.	<u>DISCUSIÓN</u>	173
5.1.	CONSIDERACIONES INICIALES	175
5.2.	RECAPITULACIÓN DE RESULTADOS	177
5.2.1.	DESCRIPTIVOS GENERALES	178
5.2.2.	FACTORES DE COMORBILIDAD	180
5.2.3.	CRISIS DE TUMARKIN	181
5.2.4.	CIRUGÍA Y TRATAMIENTOS ABLATIVOS	181
5.2.5.	GRADO DE INCAPACIDAD	182
5.2.6.	CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS DE DEBUT.	186
5.2.7.	EVOLUCIÓN DE LAS CRISIS DE VÉRTIGO	191
5.2.8.	EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN	194
5.2.9.	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA CONVERSIÓN DE EM UNILATERAL EN BILATERAL.	196
5.3.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN A LAS HIPÓTESIS PLANTEADAS Y A LO PUBLICADO POR OTROS AUTORES.	197
5.3.1.	DESCRIPTIVOS GENERALES	197
5.3.2.	FACTORES DE COMORBILIDAD	198
5.3.3.	CRISIS DE TUMARKIN	203
5.3.4.	TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS	203
5.3.5.	GRADO DE INCAPACIDAD	205
5.3.6.	CRONOGRAMA DE LOS SÍNTOMAS DE DEBUT.	206
5.3.7.	EVOLUCIÓN DE LAS CRISIS	209

5.3.8. EVOLUCIÓN DE LA AUDICIÓN	212
5.3.9. ENFERMEDAD DE MÉNIÈRE BILATERAL	217
5.3.10. MODELOS EN LA EM	222
5.4. LIMITACIONES Y PUNTOS FUERTES DEL TRABAJO	226
5.4.1. LIMITACIONES	226
5.4.2. PUNTOS FUERTES	228
5.5. IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS	229
6. CONCLUSIONES	231
<hr/>	
7. BIBLIOGRAFÍA	237
<hr/>	
8. ANEXOS	263
<hr/>	
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS MIGRAÑA VESTIBULAR.	265

ABREVIATURAS

A	Acúfenos
AAO-HNS	Academia Americana de Otorrinolaringología
ANSI	American National Standard Institute
ASA	Acoustical Society of America
ASHA	American Speech-Language-Hearing Association
ATL	Audiometría tonal liminar
BPA	Buen pronóstico auditivo
CMI	índice médico de Cornell
dB	Decibelio
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes mellitus
EAONO	Academia Europea de Otología y Otoneurología
ECOG	Electrococleografía
EM	Enfermedad de Ménière
EMB	EM bilateral
EMU	EM unilateral
H	Hipoacusia
HNS	Hipoacusia neurosensorial
HRQL	Health related quality of life
HTA	Hipertensión arterial
IQR	Rango intercuartílico

ISO	Internacional Standard Organization
IT	Intratimpánica
KHz, Hz	Kilohercio, hercio
MDPOSI	Patient Oriented Severity Index
MPA	Mal pronóstico auditivo
OR	Odds ratio
ORL	Otorrinolaringología
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética
RVE	Reflejos vestíbulo-espinales
SFS	Escala autovalorada de la depresión
SF-16	Short form 16
SNC	Sistema nervioso central
V	Vértigo
V-HIT	Maniobra impulsiva Videoasistida
VEMPS	Potenciales evocados miogénicos vestibulares
VOR	Reflejo vestíbulo-ocular
VPPB	Vértigo posicional paroxístico benigno

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la enfermedad de Ménière.

El Comité de equilibrio de la AAO-HNS (Academia Americana de Otorrinolaringología), la Sociedad Japonesa para la Investigación del Equilibrio, la Academia Europea de Otolología y Otoneurología (EAONO), la Sociedad Coreana del Equilibrio y la Sociedad Bárány consideran la enfermedad de Ménière (EM) como un trastorno multifactorial donde se asocian diferentes factores genéticos y medio-ambientales que producen una acumulación de endolinfa en el conducto coclear y en los órganos vestibulares, denominada hídrops endolinfático (1–3). La EM es una entidad clínica caracterizada por episodios de vértigo espontáneo que habitualmente se presenta con hipoacusia neurosensorial unilateral (HNS) fluctuante, acúfenos y plenitud ótica. La sintomatología coclear, pérdida de audición y acúfeno, puede aparecer conjuntamente o no durante y/o entre las crisis de vértigo. Según los criterios clínicos establecidos por estas asociaciones, en el año 2015, se diferencian dos modalidades de EM.

1. Enfermedad de Ménière definida:

- Dos o más episodios de vértigo espontáneo, con una duración de entre 20 minutos y 12 horas (4).
- Hipoacusia neurosensorial en frecuencias bajas y medias en un oído, documentada con audiometría, identificando el oído afectado en al menos una ocasión antes, durante o después de uno de los episodios de vértigo.
- Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud) en el oído afectado.

- No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas.
2. Enfermedad de Ménière probable:
- Dos o más episodios de vértigo o mareo, con una duración entre 20 minutos y 24 horas cada uno.
 - Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud ótica) en el oído afectado.
 - No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas.

1.2. Evolución en la definición de EM.

Fue Prosper Ménière (Figura 1) quien, en el año 1861, describió por primera vez la existencia de una tríada de síntomas compuesta por crisis de vértigo



asociadas a acúfenos e hipoacusia como consecuencia de una afección en el oído interno. Hasta ese momento se consideraba que el vértigo derivaba de una apoplejía cerebral (5)(6). Prosper Ménière durante una comunicación ante la Academia Imperial de Medicina, titulada «Sur une forme de surdité grave dépendant d'une lésion de l'oreille interne» propuso por primera vez que (7):

Figura 1. Prosper Ménière

- Un aparato auditivo completamente sano puede verse afectado bruscamente por trastornos funcionales consistentes en

ruidos de naturaleza variable, continuos o intermitentes, que se acompañan generalmente de una disminución más o menos importante de la audición.

- Estos trastornos funcionales que asientan en el oído interno dan lugar a manifestaciones de supuesto origen cerebral, tales como vértigos, mareos, marcha inestable, sensación de giro y caída. La mayoría de las veces se acompañan de náuseas, vómitos y un estado sincopal.
- Las crisis vertiginosas, que son intermitentes, no tardan en seguirse de sordera más o menos grave y, en ocasiones, el oído puede quedar de forma completa y súbitamente abolido.
- Todo lo anterior nos lleva a creer que la lesión material que causa estos trastornos funcionales reside en los conductos semicirculares.

Los hechos expuestos contrastaron rotundamente con el pensamiento científico del momento por lo que, inicialmente, la comunidad científica rechazó estas conclusiones. No fue hasta la década siguiente, ya fallecido Prosper Ménière, cuando se reconoció su trabajo y sus conclusiones, mediante trabajos publicados por Politzer y Charcot (8). Cuando Hallpike y Cairns (9) realizaron los primeros trabajos anatomopatológicos, en el año 1938, se describió el término hídrops endolinfático en relación a la Enfermedad de Ménière por primera vez (Figura 2).

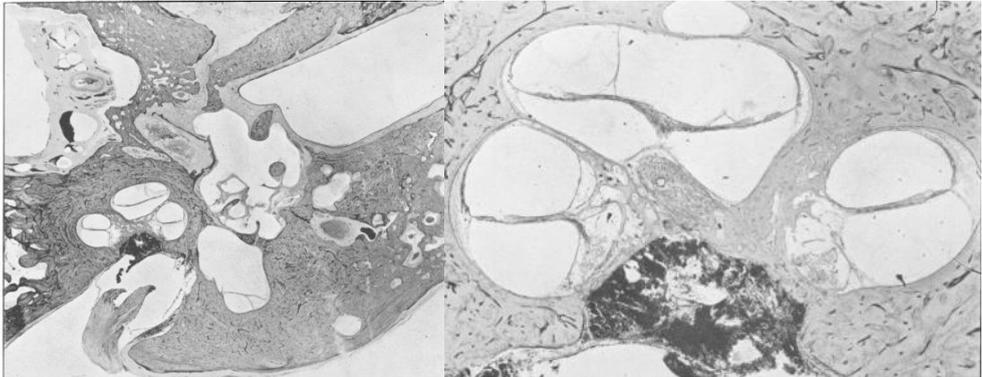


Figura 2. Cortes histológicos realizados por Hallpike y Cairns. Sección de un oído izquierdo en el que se aprecia la dilatación del espacio endolinfático del vestíbulo y de la cóclea.

Durante las sucesivas décadas el conocimiento e interés sobre la EM fue aumentando dentro de la sociedad científica. No obstante, el desconocimiento en su etiología, fisiopatología y evolución hicieron de su diagnóstico una labor clínica subjetiva y poco precisa.

En 1972, por primera vez la Academia Americana de Otorrinolaringología definió unos criterios diagnósticos de la EM (10). Además de la existencia de la enfermedad de Ménière, se definieron tres subtipos: EM coclear, EM vestibular y EM bilateral, para las formas incompletas de la enfermedad y para los casos en que la enfermedad presentaba afectación auditiva bilateral.

Debido a la poca especificidad de estos criterios establecidos y al mayor conocimiento de la enfermedad estos criterios se actualizaron en 1985 (11).

- Se excluyó por primera vez como Enfermedad de Ménière a toda entidad que no presentara la tríada sintomatológica clásica, con el fin de abolir el uso de términos como Enfermedad de Ménière coclear o

vestibular para formas incompletas de la enfermedad, ya que estos cuadros podían corresponder a otras entidades.

- Se definió la existencia de una hipoacusia de tipo neurosensorial fluctuante asociada a acúfenos con una curva audiométrica plana o más acentuada en frecuencias bajas.
- Se definió la existencia de crisis de vértigo de minutos a horas de duración, sin mayor especificación, asociadas, o no, a náuseas o vómitos, y con la presencia de un nistagmo horizontal u horizonto-rotatorio visible.

Además de presentar los criterios diagnósticos la AAO presentó una sistemática con el fin de uniformizar la valoración de la afección sintomatológica previa y posterior al tratamiento:

1. Se presentó una fórmula numérica mediante la cual se podía valorar el cambio en la intensidad de las crisis vertiginosas desde 0 a 100, dividiéndose estos valores en 5 grados según el nivel de control de la enfermedad.

$$\frac{\text{Promedio número de crisis en los 24 meses sucesivos al tratamiento}}{\text{Promedio número de crisis en los 6 meses previos al tratamiento}} \times 100$$

Los resultados se valoraban como:

- 0 = Control completo de las crisis.
- 1-40 = Suficiente control de las crisis
- 41-80 = Control limitado de las crisis
- 81-120 = Control insignificante crisis
- >120 = Empeoramiento en el control de las crisis.

2. Se determinó como mejoría auditiva las variaciones de más de 10 dB en la audiometría tonal liminar (ATL) y/o cambios mayores al 15% en umbrales de inteligibilidad en la comparación de las ATL de los 6 meses previos y post-tratamiento. En caso contrario se consideró empeoramiento auditivo.
3. Se realizó una graduación del grado de discapacidad que presentaban los pacientes mediante un cuestionario que debían responder subjetivamente antes y después del tratamiento.
 - “Ningún grado de discapacidad”
 - Discapacidad leve: “Mareo o inestabilidad intermitente o continuo que me impide trabajar en un entorno peligroso”
 - Discapacidad moderada: “Mareo o inestabilidad intermitente o continuo que aparece en actividades sedentarias” (trabajo de escritorio)
 - Discapacidad severa: “Síntomas tan severos que impiden la actividad laboral normal.”

Los criterios presentados en 1985 tuvieron mayor aceptación dentro de la comunidad científica, permitiendo una mayor uniformidad en las sucesivas publicaciones.

En 1995, con nuevos conocimientos del comportamiento clínico de la EM, la AAO realizó una nueva revisión de su guía para el diagnóstico y evaluación del tratamiento en la EM (12). Esta introdujo la temporalidad de las crisis típicas de la Enfermedad de Ménière, que debían ser de más de 20 minutos de duración. Del mismo modo, se especificó mucho más que en la versión anterior

los criterios audiométricos para definir los cuadros típicos de hipoacusia en la EM. Además, se revisaron los métodos de 1985 para la evaluación de la EM, con el fin de que fuesen fáciles de aplicar, lo más simples posible y utilizables en una amplia gama de entornos y trabajos científicos. Procuraron que no se requiriese de instrumentos especializados y que los resultados facilitaran la evaluación estadística y la comparación entre diferentes trabajos.

La AAO consideró la EM como un síndrome idiopático de hídrops endolinfático definido clínicamente por episodios espontáneos de vértigo recurrente, hipoacusia, plenitud ótica y acúfenos. Además de la forma clásica denominada EM definitiva, se definió una serie categorías.

Para realizar el diagnóstico de EM Definitiva debían cumplirse unos requisitos:

- a) El paciente tiene que haber padecido al menos dos episodios típicos de vértigo. Los episodios típicos de vértigo tienen al menos 20 minutos de duración, se acompañan de desequilibrio y frecuentemente de cortejo vegetativo, obligan a descansar, y siempre presentan nistagmus horizontal u horizonte-rotatorio.
- b) La hipoacusia, de tipo perceptivo, debe estar constatada audiométricamente al menos en una ocasión. Aunque lo habitual es que la audición fluctúe, este fenómeno no es esencial para el diagnóstico, siempre que se haya constatado la hipoacusia coclear.

El diagnóstico de hipoacusia en la EM debe adoptar una de las siguientes formas:

- El promedio de los umbrales auditivos a 0.25, 0,5 y 1 kHz es 15 dB o más superior al promedio de 1, 2 y 3 kHz.
 - En casos unilaterales, el promedio de los umbrales en 0,5 , 1, 2 y 3 kHz es al menos 20 dB menor que el oído contralateral.
 - En casos bilaterales, el promedio de los umbrales en 0,5 , 1, 2 y 3 kHz es >25 dB en cada oído estudiado.
 - El propio juicio del investigador: la pérdida auditiva del paciente debe cumplir con los criterios auditivos razonables para la pérdida de la audición característica de la Enfermedad de Ménière. La justificación para usar este criterio debe establecerse y justificarse para cada caso.
- c) Los acúfenos, la plenitud ótica o ambos deben estar presentes en el oído afecto para poder realizar el diagnóstico.

De acuerdo con estos preceptos se estableció una escala con cuatro categorías:

1. - EM SEGURA O CIERTA: Cumple todos los requisitos clínicos y además se ha podido comprobar histológicamente (casos excepcionales).
2. - EM DEFINITIVA: Cumple todos los requisitos clínicos y se han excluido otras etiologías que puedan provocarlos, pero no se ha efectuado estudio histológico.
3. - EM PROBABLE: Padece acúfenos e hipoacusia pero solo ha tenido una crisis de vértigo. Se han excluido otras etiologías.

4. - EM POSIBLE: Ha presentado varios episodios de vértigo sin poder documentar la hipoacusia o la hipoacusia está documentada pero no tiene los típicos episodios de vértigo. Serían las formas equivalentes a las definiciones más antiguas de EM vestibular y EM coclear (AAO 1972).

Al igual que en 1985 se definieron una serie de criterios para valorar la respuesta al tratamiento de la EM.

- Frecuencia de las crisis o control del vértigo. Mantiene la fórmula descrita en 1985 para el cálculo del promedio de crisis después del tratamiento respecto al número de crisis previas al tratamiento.
- Grado de hipoacusia. Dado que la pérdida auditiva es la variable más objetivable y en general la mejor relacionada con la evolución de la enfermedad, el comité decidió graduar la enfermedad atendiendo únicamente al grado de pérdida auditiva. Por tanto, el grado de gravedad de la EM se escaló a través del grado de hipoacusia, que se calcula como la media de los umbrales obtenidos en las frecuencias 0.5, 1, 2 y 3 kHz en la peor audiometría realizada al paciente (Tabla 1).

Tabla 1. Estadios de la EM. Promedio de umbrales para tonos puros de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000 Hz.

Estadio 1	≤ 25 dB.
Estadio 2	26-40 dB.
Estadio 3	41-70 dB.
Estadio 4	>70 dB.

- Deterioro funcional y grado de incapacidad. Se introdujo una nueva escala para la valoración de la afección subjetiva en las crisis vertiginosas. La escala propuesta en la anterior guía presentaba ciertas carencias ya que solo se centraba en el ámbito laboral, en esta nueva se presentaron conceptos más genéricos y aplicables a un mayor espectro poblacional.
1. El vértigo no afecta en nada a mi vida.
 2. Cuando tengo vértigo, debo cesar en la actividad que realizo en ese momento, pero luego puedo continuar normalmente. No me obliga a cambiar mis planes o actividades.
 3. Cuando tengo vértigo, debo cesar en la actividad que realizo en ese momento, pero luego puedo continuar normalmente aunque me obliga a cambiar algunos planes o actividades.
 4. Puedo realizar mi vida habitual, pero para ello tengo que realizar un gran esfuerzo. Constantemente tengo que ajustar mis actividades.
 5. No puedo trabajar, conducir ni mantener a mi familia. Soy incapaz de realizar la mayoría de mis actividades; incluso tengo limitaciones para realizar actividades esenciales. Estoy incapacitado.
 6. Estoy de baja laboral al menos durante un año o recibo una compensación económica por mi enfermedad.

En 2016 aparecen nuevos criterios diagnósticos con el consenso entre diferentes sociedades internacionales: Comité de Equilibrio de la AAO-HNS, Sociedad Japonesa para la Investigación del Equilibrio, Academia Europea de

Otología y Otoneurología, la Sociedad Coreana del Equilibrio y Sociedad Bárány.

El mejor conocimiento de la propia EM y la necesidad de establecer las diferencias con la migraña vestibular impulsaron a estas sociedades a actualizar los criterios diagnósticos. La migraña vestibular, desde su definición, se ha convertido en un punto importante dentro del diagnóstico diferencial de la EM (13). La migraña vestibular puede cursar con HNS fluctuante, acúfenos y taponamiento ótico, no obstante la HNS r suele ser bilateral desde el inicio y presenta una evolución menos tórpida que en la EM (14). Durante las crisis de la EM puede haber cefalea de tipo migrañoso y la migraña es más frecuente en los pacientes con EM (15,16). Los pacientes con migraña pueden padecer síndromes vestibulares. Esta estrecha relación entre ambos procesos, junto con su semejanza clínica, ha obligado a que se redefinan los criterios de EM con el fin de diferenciarlos con más precisión.

Las principales diferencias entre los criterios diagnósticos de 1995 y 2016 radican en:

- Se eliminan las categorías de EM segura o cierta y posible.
- Se define el rango de duración de las crisis de vértigo en la EM. Mientras que en la antigua clasificación solo se concretaba que debían durar más de 20 minutos, en los criterios actuales se establece, además, que la duración máxima de las crisis es de 12 horas. De lo contrario, debería valorarse el diagnóstico de otras patologías vestibulares

- A diferencia de 1995 se especifica que la HNS, presente para el diagnóstico de la EM, debe afectar a las bajas frecuencias, con un incremento del umbral en al menos 30 dB en dos frecuencias consecutivas por debajo de 2000 Hz respecto al oído contralateral.

Los criterios diagnósticos para la EM publicados en el año 2016 son los mencionados en el apartado de “Definición de la EM”.

Los cambios sucesivos en los criterios diagnósticos en la Enfermedad de Ménière remarcan la necesidad e importancia de estos. El hecho de disponer de una serie de criterios diagnósticos unificados y estandarizados para toda la comunidad científica es fundamental por varias razones:

- Permite comparar series de pacientes, desarrollar estudios multicéntricos, así como comparar la misma enfermedad en poblaciones con características diferentes.

- Mayor precisión en el diagnóstico. La evolución progresiva de los criterios diagnósticos viene marcada por el conocimiento más preciso de la enfermedad, así como de otras entidades como la migraña vestibular que se añaden al diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Ménière.

- La estandarización en la realización y el análisis de las pruebas diagnósticas y de seguimiento de la enfermedad.

A pesar de ser necesaria, esta progresiva evolución de los criterios diagnósticos conlleva inconvenientes:

- El cambio de criterios y la falta de unificación durante años, hace que las series de pacientes con Enfermedad de Ménière sean normalmente cortas.

- El conocimiento de entidades clínicamente similares a la Enfermedad de Ménière nos hace cuestionarnos si las series más antiguas, recogidas con

criterios diagnósticos antiguos, presentan pacientes con EM incompletas u otras entidades clínicas como la migraña vestibular y, por lo tanto, si se pueden comparar con las series actuales.

1.3. Historia natural de la EM.

Definimos historia natural de la enfermedad de Ménière al curso evolutivo natural de la enfermedad, es decir, la evolución de signos y síntomas que los pacientes padecen a lo largo del tiempo. La mayoría de los autores se refieren a la historia natural como aquella evolución que presentan los casos que no se han sometido a ningún tratamiento quirúrgico o ablativo de la función vestibular, obviando el posible efecto de los tratamientos médicos habituales, ya que sigue sin estar claro la efectividad de los mismos (6,17).

La Enfermedad de Ménière presenta normalmente una evolución temporal caracterizada por un inicio agudo de ataques de vértigo repetidos, asociados o no al resto de síntomas clásicos de la tríada clásica. A este periodo inicial le sigue un periodo de quiescencia o remisión, también de duración muy variable, seguido en la mayoría de las ocasiones, en otras no, de remisiones y exacerbaciones de crisis vertiginosas. Los ataques de vértigo tienden a disminuir, tanto en intensidad como en duración y frecuencia, a lo largo de los años, hasta la remisión en unas 2 décadas desde el inicio de la enfermedad (17,18).

La gran variabilidad en las manifestaciones clínicas, así como en su comportamiento temporal, hace que en ocasiones sea difícil entender e

imaginar un cuadro clínico propio de esta enfermedad. A continuación se relata la forma de evolución más común de un paciente con EM (19):

“Se inicia con una primera crisis vertiginosa que es la más intensa y espectacular. Con frecuencia el oído enfermo presenta, ya desde bastante tiempo antes, una hipoacusia endolaberíntica más o menos marcada, a la que bruscamente se suman un acúfeno de tonalidad aguda y un vértigo, preferentemente de tipo rotatorio, que puede ir acompañado de caída y casi siempre de náuseas y vómitos. Tras la crisis, aunque se recupere parcialmente la audición, el enfermo se queda algo más sordo de lo que estaba y los acúfenos son igualmente más intensos.

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

La historia natural de la EM es complicada, irregular, impredecible y caprichosa, y puede variar en función de muchos factores asociados y/ o desencadenantes. Algunos de estos factores son:

Edad, sexo y raza.

Comportamiento inicial de la enfermedad.

Ménière y migraña

Grado de incapacidad.

Duración e intensidad de las crisis de vértigo.

Evolución de la audición.

1.3.1. Edad, sexo y raza.

Numerosos trabajos evalúan las características descriptivas de los pacientes con EM (edad, sexo, raza, etc.)

La mayoría de las series muestran una leve y variable predominancia en el sexo femenino, así como una prevalencia más alta en la edad adulta, sobre todo entre la cuarta y quinta década (20)

Charachon et al. (21), tras estudiar 92 pacientes, observaron una distribución de 56% de mujeres y 44% de hombres. La media de edad fue de 45,4 años.

Havia et al. (18) en un estudio sobre 243 pacientes, la proporción de mujeres fue del 72%. La media en el inicio de la enfermedad fue de 50 años, con un rango entre 20 y 80 años.

En una serie de 183 pacientes entrevistados telefónicamente, respecto de su sintomatología por Kentala et al (22), las mujeres representaron el 80% de la muestra.

Tokumásu et al en una revisión de 251 pacientes con EM observaron un ratio muy similar entre hombre y mujeres, prácticamente de 1:1, con una edad media

al diagnóstico de 48,5 y 50,1 años respectivamente. Es curioso como en este trabajo remarcan que hasta 1985 todas las series de pacientes con EM en Japón presentaban una proporción mayor en hombres que fue cambiando progresivamente hasta ser más predominante en mujeres. Los autores no encuentran ninguna explicación sobre este cambio (23).

En un estudio retrospectivo realizado por la Ménière's Society de Reino Unido se analizaron diferentes aspectos de la enfermedad que los pacientes relataron contestando un cuestionario por vía telemática. En este trabajo se identificaron 211 varones y 296 mujeres, con una edad media al diagnóstico de la enfermedad de 58,9 años en un rango de 21 a 86 años de edad (24).

En 2014 en un estudio multicéntrico que agregaba pacientes de diferentes centros de España e Italia, con el fin de discernir la posible asociación familiar de la EM y los factores asociados a esta, se identificaron 1152 con EM esporádica (no asociada a agregados familiares) de los cuales un 56,1% de los pacientes eran mujeres, y presentaban una edad media al diagnóstico de 46 años (25).

En cuanto a la edad pediátrica, al igual que pasa con el resto de patología vestibular, en el niño es muy complicado establecer el diagnóstico de certeza de EM. Debido a estas dificultades no existen muchos trabajos al respecto. Meyerhoff et al.(26) en un trabajo de 1978, anotaron una prevalencia en niños cercana al 3%. Debido al cambio de criterios diagnósticos y al mayor conocimiento de la patología vestibular pediátrica, estos resultados no se pueden extrapolar a la actualidad.

Mientras que algunos autores creen que la Enfermedad de Ménière es más prevalente en los pacientes del norte de Europa (27) respecto a los pacientes afroamericanos, otros autores como Okafor et al. (28), creen que los estadísticos que muestran una menor incidencia en poblaciones africanas son debidos a la falta de facilidades diagnósticas, y que si estas se resolviesen las incidencias según razas se equipararían. Por otro lado Naito et al. (29) demostraron como a partir del final de la segunda guerra mundial los casos de EM aumentaron en Japón, argumentando el autor que podría ser debido a la occidentalización del país y a las mejoras sanitarias. Podemos concluir que no existe, actualmente, ningún estudio definitivo que muestre diferencias significativas según razas para la EM.

1.3.2. Comportamiento de la enfermedad al inicio.

La enfermedad de Ménière suele diagnosticarse cuando se manifiesta la triada clásica de síntomas (vértigo, acúfenos e hipoacusia) o tras una primera crisis vertiginosa. El vértigo no tiene por qué ser la manifestación inicial, a pesar de ser la más característica y la que más se asocia al inicio de la enfermedad. En muchos casos los pacientes pueden presentar acúfenos y/o hipoacusia desde meses antes del debut vertiginoso. A pesar de esto, incluso los otorrinolaringólogos, en la mayoría de ocasiones nos referimos al inicio de la enfermedad de Ménière como al momento en que se manifiesta el primer episodio de vértigo.

Los ataques de vértigo pueden acontecer en cualquier momento, tanto de día como de noche, e incluso durante el sueño (19).

En las mujeres es frecuente que exista una exacerbación del número o intensidad de las crisis en fases premenstruales o durante la menstruación (30). La menstruación actuaría como un factor que sirve de gatillo para la aparición de las crisis vertiginosas. Del mismo modo se han descrito otros factores como el estrés. Tanto estrés como menstruación parece que provocan una inducción de las crisis vertiginosas debido a un aumento de diferentes hormonas en sangre, como la hormona antidiurética y la hormona luteínica respectivamente (31,32).

Los diferentes estudios realizados a lo largo de los años han mostrado como los síntomas iniciales, los síntomas con los que la enfermedad se manifiesta por primera vez, pueden llegar a ser diferentes según las series.

Pyykkö et al. (33) realizaron un estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de EM a los que se les hizo rellenar un cuestionario respecto a ciertas características de su enfermedad. En este grupo de 340 pacientes, en la primera visita al hospital solo el 38% presentaba criterios diagnósticos de EM completa o definitiva, mientras que el resto no presentaban toda la agregación sintomatológica. Por lo tanto en esta serie de 340 pacientes al inicio de la enfermedad:

- 38% presentaban la asociación vértigo + hipoacusia + tinnitus
- 21% presentaba solo vértigo
- 13% presentaba solo hipoacusia
- 5% presentaba solo tinnitus
- 15% presentaban tinnitus + hipoacusia

- 4% presentaban tinnitus + vértigo
- 4% vértigo + hipoacusia

En las formas incompletas el tiempo hasta alcanzar la tríada clásica fue muy variable, el 21% de los pacientes tardaron entre 1-4 años. Aquellas formas que se iniciaron solo con un síntoma fueron las que más tardaron en presentar la forma completa de la enfermedad, en un 11% de estas formas individuales se tardó entre 5-10 años, y en 9% más de 10 años.

Belinchon et al. (34) realizaron el trabajo más específico, hasta el momento, respecto a este tema. Se trata de un estudio retrospectivo de 237 pacientes que analiza la sintomatología de inicio de cada caso y, además, cuánto tiempo tardaban, según sus formas de inicio, en alcanzar la forma completa de EM. La edad media en que los pacientes sufrieron cada síntoma fue de 43 años para el vértigo, 43,4 para la hipoacusia y 42,8 para el tinnitus. Los resultados observados fueron:

- La forma más común de presentación fue la tríada de síntomas en 40,5% pacientes
- El debut de la EM con sólo dos síntomas ocurrió en el 32,6 % de los pacientes, siendo la variante más frecuente la asociación de hipoacusia más tinnitus.
- El debut con sólo un síntoma ocurrió en el 26,9% de los pacientes, siendo el más frecuente el vértigo.

Al estudiar el tiempo medio en que se completa la tríada en función del síntoma inicial, observaron que los casos que inician la enfermedad con la asociación

entre hipoacusia-vértigo son los que mas rápidamente completan la tríada, sólo con 0,56 años de promedio, mientras que cuando se asocian hipoacusia y acúfenos se tarda en completar la tríada un promedio de 2,3 años. En las formas de debut con solo un síntoma no existen diferencias temporales entre los tres síntomas, siendo el promedio para los tres cercano a 3 años.

Debido a los cambios en los criterios diagnósticos, si comparamos estos trabajos con trabajos más antiguos nos encontramos con mayor número de diferencias. Esto posiblemente se deba a:

- En los trabajos más antiguos, con la presencia de solo dos síntomas ya se aceptaba el diagnóstico de EM.
- En algunos trabajos solo se refieren a aquellos pacientes que debutan con la tríada clásica desde el inicio de la enfermedad.

A continuación se muestran algunos resultados de estos trabajos.

Ralli et al. (35) en una series de 226 pacientes diagnosticados con los criterios de 1985 concluyen que 1/3 de los pacientes presentaban el cuadro clásico completo de la EM desde el inicio de la misma, mientras que en el resto de los pacientes se inició la enfermedad con síntomas audiológicos (22,4 %) o vestibulares (71,9%) y se tardó un periodo variable de entre 5 meses a 30 años en completar la enfermedad.

Wladislavosky-Waserman (36), en 1984, en una serie de 180 pacientes reflejaron que, según los criterios diagnósticos de esa época, el 42,3 % de los

pacientes debutaron con hipoacusia y/o acúfenos, el 50% con vértigo y que solo el 7,2 % de los paciente debutó como un cuadro de Ménière completo.

Charachon et al. (21) ,en 1989, estudiaron 92 pacientes, el 48% de los cuales debutaron con los tres síntomas clásicos. El inicio solo con hipoacusia, ocurrió en el 21% de los pacientes, al igual que el inicio solo con vértigos, mientras que el inicio solo con acúfenos ocurrió en el 9% de los pacientes. Estos autores analizaron el tiempo en que tardaban en aparecer el resto de síntomas concluyendo que:

- Cuando el vértigo fue el primer síntoma, la hipoacusia apareció en un intervalo medio de 4,5 años.
- Cuando la hipoacusia fue el primer síntoma, el vértigo tardó en aparecer una media de 2 años.
- Cuando los acúfenos constituyeron el primer síntoma, la triada se completó en una media de 2,5 años.

A pesar de que siempre se habla de la tríada clásica de síntomas, los pacientes sufren en muchas ocasiones otra sintomatología acompañante hace mas difícil el diagnóstico. Parte de esta sintomatología es fruto de la alteración de diferentes reflejos en los que participa en sistema vestibular, como es el caso del reflejo vestíbulo-espinal:

- Sensación de inestabilidad, que hace que el paciente se ladee hacia un lado al deambular.

- Sensación de desplazamiento en un eje vertical, es decir, el paciente refiere que se mueve hacia atrás, adelante o los lados con los pies fijos en un punto.
- Drop attack o Crisis de Tumarkin. Es una variante de la crisis vertiginosa clásica en la EM. Corresponde a la crisis más terrible, no solo por sus características, sino por sus posibles consecuencias.

Las crisis de Tumarkin fue descrita por Tumarkin en 1936 (37). Se trata de una crisis patognomónica de la EM y se caracteriza por producir la caída súbita sin pérdida de conocimiento. Se cree que pueda deberse a una crisis utricular o catástrofe utricular como el propio Tumarkin la definió. Estas crisis están presentes en una proporción variable de pacientes con EM según los autores (49-72%) (38).

Hay sintomatología que suele acompañar a la crisis vertiginosa, aunque también puede presentarse aisladamente:

- Sensación de plenitud o presión ótica. Es un síntoma muy frecuente y que puede orientar al clínico para diagnosticar el oído enfermo en aquellos casos iniciales donde la hipoacusia no está todavía establecida.

- Sintomatología vagal: Siempre acompaña a la crisis de EM. Lo más frecuente son náuseas y vómitos. Algunos pacientes también pueden referir bradicardia, hipotensión o confusión.

- Ansiedad: La agresividad de las crisis vertiginosas al inicio de la enfermedad, la frecuencia con la que se presentan las crisis, así como la incertidumbre que

provoca el desconocer cuándo y dónde acontecerá la próxima crisis, hacen que muchos de los pacientes pueden desarrollar diferentes grados de estado ansioso, desde alteraciones que entran dentro de la normalidad hasta casos más graves donde se llega a un neuroticismo. Por estos motivos, es de suma importancia que el médico explique a los pacientes, además del control y manejo de las crisis vertiginosas, el comportamiento de la enfermedad. El índice de pacientes con trastornos de la ansiedad se reduce en relación directa a la evolución de la enfermedad, precisamente debido a la disminución del número de crisis y al mayor conocimiento de la enfermedad por parte del paciente.

- Cefaleas: La cefalea se asocia a las crisis vertiginosas en una frecuencia variable según las series. Las series más antiguas sobreestiman esta asociación debido a que no existían criterios para el diagnóstico de migraña vestibular (13,14) y la mayoría de estas eran diagnosticadas como EM.

1.3.3. Enfermedad de Ménière y migraña.

Desde el planteamiento de la migraña vestibular como entidad clínica, esta y la EM se han correlacionado muy estrechamente siendo, en ocasiones, complejo el diagnóstico diferencial.

Ya en sus investigaciones Prosper Menière se percató, que entre los pacientes que presentaban vértigo asociado a hipoacusia y acúfenos, había una alta tasa de casos con migrañas (39):

“Es indiscutible que las personas que son presa del vértigo con síncope y vómitos, tienen al mismo tiempo ruidos en la cabeza y se vuelven sordos rápidamente. No es menos cierto que los estados cerebrales, llamados migraña, dan lugar al final a ataques similares, y la sordera que surge en estas circunstancias nos parecerá inevitablemente relacionada con una enfermedad de la misma naturaleza”

E incluso valoró que presentaran un origen común:

“No dudo en considerar estas migrañas como dependientes de una lesión del oído interno; van acompañadas de ruidos, de vértigo, de disminución gradual de la audición...”

Actualmente para el manejo de estos pacientes existen diferentes aspectos a tener en cuenta:

- La cefalea se presenta en un 41,2% de los pacientes con EM durante las crisis, y en el 20,4% es de tipo migrañoso (40).
- Las migrañas son más prevalentes en pacientes con EM (56%) que en la población general (25%) (15) .
- Un 10% de los pacientes con migraña sufren vértigo o sintomatología vertiginosa durante las crisis (41).

Muchos de los pacientes con EM cumplen, o casi cumplen, criterios diagnósticos de Migraña vestibular y viceversa, del mismo modo que existen pacientes que presentan ambas entidades.

1.3.4. Incapacidad y calidad de vida.

El comportamiento clínico de la EM puede determinar que llegue a ser muy incapacitante. El hecho de que se desarrolle en edades medias, donde la gente presenta mayor número de responsabilidades familiares y laborales, junto con que a menudo durante una crisis vertiginosa surgen momentos de pánico, y el desconocimiento de cuando acontecerá la próxima crisis, favorecen que el enfermo muestre señales de ansiedad, depresión y/o agorafobia

Diversos estudios han intentado relacionar trastornos de la personalidad con la etiología de la enfermedad, pero se ha constatado que la única relación que presentan estos pacientes con diferentes trastornos psicoafectivos son fruto y no la causa de la misma (42).

Sakagami et al., evaluaron a 375 pacientes con enfermedades vestibulares mediante el cuestionario CMI (índice médico de Cornell) y el SFS (Escala autovalorada de la depresión) con el fin de valorar si las patologías vestibulares desarrollaban, con mayor frecuencia, neurosis y depresión. Se entiende en este trabajo por neurosis, aquellos procesos asociados a trastornos de ansiedad, fobia y pánico. Se diagnosticaron trastornos neuróticos en el 62% de los pacientes con EM bilateral (EMB) y en 32,7 % con EM unilateral (EMU), y rasgos depresivos en 82,4% con EMB y 48,9% en EMU. Observaron que la presencia de pérdida auditiva asociada a las crisis vertiginosas empeora las tasas de neurosis y depresión y más aún si se afecta la audición en ambos oídos. De acuerdo con estos resultados, una intervención precoz, no solo sería importante para prevenir la aparición de crisis

vertiginosas y paliar la pérdida auditiva, sino también para evitar el desarrollo de un trastorno psicológico.

El desarrollo de trastornos del espectro psicoafectivo es propio de las enfermedades crónicas dada su limitación de la actividad diaria normal. Anderson et al. realizaron una serie de cuestionarios (QWD,CESD,SF-12) de espectro general con el fin de poder comparar la calidad de vida en pacientes con EM respecto a pacientes con otro tipo de enfermedades crónicas. Además de mostrar que los pacientes con EM presentan mayor tendencia al desarrollo de depresión y que el riesgo es mayor cuando el paciente presenta crisis vertiginosas agudas repetidas, este estudio refleja como la puntuación de los pacientes con EM en cuestionarios que valoran el grado de depresión fue mayor que los pacientes hospitalizados por traumatismos graves o pacientes con implante coclear. En otro cuestionario (QWD) que valora el grado de rendimiento, bienestar referido, movilidad, actividad física y social los pacientes con EM mostraron resultados similares a los pacientes ancianos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (43).

Yardley et al. en una serie de 507 pacientes que respondieron por vía postal a un cuestionario sobre los aspectos de la EM que más afectan su calidad de vida concluyó que (24):

- El 78,2% de los pacientes presentaban acúfeno constante, pero solo para el 3,5% era su problema principal.

- La mayoría de las pacientes consideraron el vértigo como el síntoma más incapacitante.

- La plenitud ótica se asoció estrechamente con mala calidad de vida, probablemente debido a ser un indicador indirecto de enfermedad activa y no por el síntoma en sí.

- La severidad de la hipoacusia o el tinnitus se correlacionó con una disminución de la calidad de vida pero no tan significativamente.

-Observaron peores índices de calidad de vida en los pacientes del género femenino y en aquellos con estatus social bajo o un peor soporte familiar.

Además de los cuestionarios comentados en los trabajos previos, existen otros cuestionarios más específicos y apropiados para valorar la calidad de vida en pacientes con EM según los síntomas clásicos de la enfermedad: el Hearing Disability and Handicap Scale, el Vertigo Handicap Index y el International Tinnitus Inventory. Así como un cuestionario específico para pacientes con EM, el MD (44).

1.3.5. Duración e intensidad de las crisis de vértigo.

Desde el primer episodio de vértigo agudo, las crisis de vértigo recurren en el tiempo. Hasta el momento sigue sin haberse establecido un claro comportamiento de la enfermedad en función de la evolución de este número de crisis. Es conocido que con el transcurso de los años el número de crisis tiende a reducirse, presentándose en muchos de los pacientes periodos intercríticos de meses y/o años de duración, sin crisis, junto con periodos de reactivación de las mismas. La duración de las crisis es muy variable según el

momento de la enfermedad y el paciente. Por este motivo, los criterios diagnósticos de la EM aceptan como crisis vertiginosa típica las que tienen una duración entre 20 minutos y 12 horas (45).

La duración, intensidad y comportamiento evolutivo de las crisis se muestran en ocasiones dispares según diferentes trabajos.

Havia et al., realizaron un estudio retrospectivo a 243 pacientes con EM con diferentes años de evolución de la enfermedad. Mediante un cuestionario se les preguntó sobre la intensidad, frecuencia y duración de las crisis. El 13 % de los pacientes presentó 1-2 crisis anuales, el 23% de 3 a 12 crisis anuales, el 63% de los pacientes presentó 1 crisis mensual y el 5% presentó vértigo continuo. Respecto a la duración de las crisis, el 36% de los pacientes refirió presentar crisis de entre 5 minutos y 4 horas, el 88% de menos de 24h de duración y el 12% restante de 1 a 5 días de duración. En cuanto a la intensidad de las crisis, el 56% las clasificó como moderadas, el 17% como leves, y el 27% restante como severas. Respecto a la intensidad y duración de las crisis dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad concluyen que aumentan con los años de evolución (18).

Pérez-Garrigues et al. (46), presentaron un estudio prospectivo multicéntrico de 7 años de duración, en el que se siguió la evolución de 588 pacientes que fueron tratados con tratamiento conservador. En este trabajo se observó estadísticamente como existe un rápido descenso en el número de crisis anuales en los primeros 8 años de la enfermedad, con una posterior meseta o estabilización y una leve disminución progresiva en los 10 años posteriores (Figura 3). Además estudiaron la posibilidad de que, durante los primeros

nueve años de la enfermedad, un paciente sin crisis un año continuara sin crisis el año siguiente. Hallaron que el 70% de los pacientes que no habían padecido crisis en un año no presentaron ninguna el consecutivo y, por otro lado, aquellos que habían padecido crisis tenían una probabilidad ligeramente superior al 50% de padecer crisis el año siguiente. Respecto a la duración, en esta serie, la proporción de crisis de 20 minutos a 2 horas de evolución y las de 2 horas a 6 horas de evolución se mantuvo similar a lo largo del tiempo, pero su frecuencia se fue reduciendo con los años hasta la segunda década de evolución, donde se estabilizó. Por otro lado la proporción de las crisis de más de 6 horas fue menor al resto, pero su frecuencia se mantuvo más constante durante el tiempo.

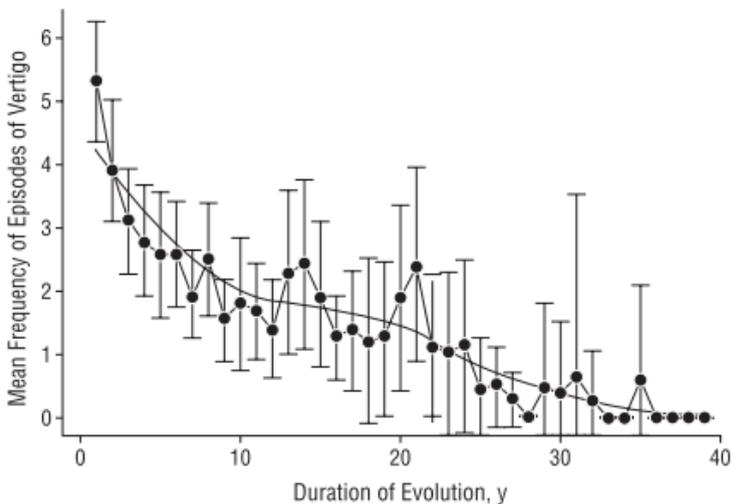


Figura 3. Promedio crisis de vértigo por año de evolución en la muestra del trabajo de Pérez-Garrigues et al.(46)

Tokumasu et al. (23,47) realizaron una revisión retrospectiva de 70 pacientes diagnosticados de EM tratados todos ellos con tratamientos conservadores (no provocan secundariamente un déficit vestibular y/o auditivo). Clasificaron los pacientes en 5 grupos en función del momento del debut de la enfermedad (en el último año, 1-3 años antes, 3-8 años antes, 8-15 años antes, >15 años antes). En este trabajo se evidencia como las crisis vertiginosas anuales se van reduciendo con la evolución de la enfermedad hasta el último grupo, más de 15 años desde el debut, donde hay un aumento del número de crisis/año respecto al grupo previo.

El trabajo de Green et al. (48) con 119 pacientes mostró como, al inicio de la enfermedad, el 59% de los pacientes refería padecer crisis vertiginosas de entre 1-24 horas de duración. El 32% de los pacientes refirieron padecer crisis semanales respecto a un 34% que las referían mensuales. Un total de 108 (91%) pacientes presentaron un seguimiento mínimo de 9 años de evolución, y en ese momento de la enfermedad, el 54% indicó no padecer ya ninguna crisis vertiginosa y el 30% refirió que se habían reducido sustancialmente. En el 17% las crisis eran de mayor intensidad e iguales en el 5%.

Friberg et al. (17) siguieron a 161 pacientes un mínimo de 9 años y evidenciaron una reducción del promedio del número de crisis anuales. Por otro lado, en aquellos pacientes seguidos más de 20 años, esta reducción no era tan notable y presentaban una media de 3-4 crisis/año.

Charachon et al. (21) en una serie de 91 casos, el 25% refería tener crisis semanales o mensuales y en la mayoría de los pacientes eran de varias horas de evolución, Por lo que respecta a la evolución en esta serie se valoró solo a

3 años vista, resultando que el 31,4% de los casos mejoraron, el 34,4 % permanecieron estables y el 34,3% se agravaron.

Respecto a los periodos de reminiscencia o intercrisis, Lee et al.(49) observaron que los pacientes tenían más de 30 ataques/año cuando presentaban una descompensación y que en el 39% de los pacientes, el intervalo más prolongado sin ellos fue de 5 años. Oosterveld (50) refleja periodos de gran incremento del número de crisis en el 40% de los pacientes, y periodos intercrisis superiores a 5 años en el 38% de los casos.

De acuerdo con todo lo expuesto, es difícil valorar la evolución, duración e intensidad de las crisis vertiginosas ya que los trabajos realizados se muestran heterogéneos en la manera de evaluar las crisis, su duración e intensidad. Del mismo modo los diferentes trabajos presentados corresponden a distintas épocas con diferentes criterios diagnósticos para la enfermedad. No obstante podemos extraer conclusiones (51):

- Comportamiento evolutivo: Desde el primer año de la enfermedad se produce un descenso paulatino del número de crisis vertiginosas hasta alcanzar la década, donde la enfermedad se estabiliza presentando un comportamiento regular. Muchos de los pacientes tienen periodos de remisión de duración variable. No obstante, en aquel grupo de pacientes que presentan crisis durante más de 10-15 años, la proporción de crisis/año se mantiene constante durante el resto de la evolución.
- Duración de las crisis: La mayoría de los pacientes presentan crisis vertiginosas de varias horas de evolución, entre 2 y 6 horas

generalmente. Con la evolución de la enfermedad estas proporciones varían, aumentando progresivamente la duración de las crisis.

- Intensidad de las crisis vertiginosas: Al igual que pasa con la duración de las crisis, a pesar de que el número de crisis disminuye con la evolución de la enfermedad, estas pasan a percibirse como más graves.
- Siete de cada diez pacientes que no presenten crisis un año, no la presentarán al siguiente.

1.3.6. Evolución de la audición.

En la EM se produce una pérdida progresiva de la audición, más marcada al inicio de la enfermedad e inicialmente más acentuada en frecuencias graves. La mayor parte de la pérdida auditiva ocurre en los primeros años y tras 5-10 años se estabiliza en 50-60 dB en la ATL y en un umbral de recepción verbal de 50-60%. La HNS profunda es infrecuente (51). Diferentes autores han estudiado la evolución auditiva:

En 1967 Enander y Stahle(52) definieron, a partir de una muestra de 334 pacientes, los diferentes patrones audiométricos tras al menos 5 años de seguimiento. Los pacientes presentaron una pérdida tonal promedio de 52 dB y se agruparon según la morfología de las audiometrías: el 60% presentó una audiometría plana, el 17% presentó una curva con caída en frecuencias graves, el 12% una curva con caída en frecuencias agudas, y el resto de pacientes no pudieron ser clasificados en estos patrones. Curvas planas y con caída en agudos se presentaron más frecuentemente en pacientes con más años de

evolución de la enfermedad. En 1991 se realizó un trabajo similar (48) en pacientes que presentaban una evolución promedio de la enfermedad de 5,2 años; estos reflejaron un umbral tonal promedio de 52 dB, con un umbral de recepción verbal de 52dB, el 66% de los pacientes presentaron una curva plana, mientras que el 25% presentaron una curva audiométrica con caída en frecuencias graves.

Por otro lado Takahashi et al.(53) trataron de identificar los diferentes patrones de progresión de la pérdida auditiva. Estudiaron, durante al menos 3 meses, la progresión de la audición en 158 pacientes. Se dividieron 576 audiogramas en cuatro categorías según el nivel de audición: 20 dB o menos en todas las frecuencias; 30 dB o más en frecuencias bajas a medias (125 Hz a 1 kHz); 40 dB o más en frecuencias altas (4 y 8 kHz), y 40 dB o más en todas las frecuencias. El 43,9% de los pacientes con pérdida en frecuencias bajas recuperó su audición a los 2 meses, no obstante este tipo de pérdida auditiva recurrió en el 40,3% de los casos. Por otro lado, las pérdidas en frecuencias agudas evolucionaron a pérdida en todas las frecuencias en el 14,5 % de los casos. El hallazgo más frecuente (96,8%) en los pacientes con menos de un año de evolución fue audición normal o pérdida en frecuencias graves. Pérdidas en todas las frecuencias o en frecuencias agudas se mostraron el 48,4% de los pacientes con 3 a 10 años de evolución de la enfermedad y en el 69,2% de los pacientes con más de 10 años de evolución de la enfermedad.

La afectación con los años de todas las frecuencias y la existencia de un audiograma plano es el patrón de evolución más común en todos los trabajos, no obstante existen controversias sobre en qué grado afecta la EM a este

deterioro auditivo y sobre si existen otros factores añadidos que puedan afectar la audición.

En el trabajo de Kotimaki et al. (54), donde se recogen datos de 205 pacientes, se realizó un análisis multivariante con la pérdida auditiva como variante resultado. Se utilizaron la duración de la enfermedad y la edad del paciente como variantes relacionadas con el fin de aclarar cómo progresa la discapacidad auditiva en la EM en función de estas. Se encontró que la duración de la enfermedad era el factor más importante que afectaba a la audición, con un deterioro promedio de 1 dB por año. No obstante este efecto parecía reducirse con la edad, posiblemente debido a la asociación con la presbiacusia. Por otro lado, el deterioro auditivo promedio asociado a la edad se calculó en 0,5 dB/año.

Belinchon et al. (55) realizaron un estudio evolutivo de la audición en 235 pacientes, con corrección de los hallazgos audiométricos en función de la edad del paciente, para valorar la pérdida auditiva atribuible directamente a la EM. Se estudiaron 3963 audiometrías. En pacientes con EMU la audición se deterioró a medida que avanzaba la enfermedad hasta que la pérdida alcanzó el umbral de tonos puros en aproximadamente 70 dB. Este deterioro fue más rápido en pacientes con EMU respecto EMB. La afectación de frecuencias graves también fue mayor en la EMU, mientras que en la EMB la afectación se muestra de manera similar en todas las frecuencias. Además observaron que tras la corrección por edad, la configuración audiométrica resultante tiene una pendiente ascendente y afecta a las frecuencias bajas con mayor frecuencia. Las altas frecuencias se ven afectadas en menor medida. Concluyen que la descripción típica de la audiometría plana en fases evolucionadas de la EM es

producida en parte por la presbiacusia de cada paciente, y que según su casuística la presencia de una curva plana unilateral podría indicar la posible progresión hacia la enfermedad bilateral.

Sato et al. (56) realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con EM, estratificados según su audición al inicio de la enfermedad. Dividieron a los pacientes en “buen pronóstico auditivo (BPA)”, aquellos que presentaban resultados inferiores a 40 dB en cualquiera de las frecuencias estudiadas, y “mal pronóstico auditivo (MPA)”, aquellos que presentaban resultados superiores a 40 dB en todas las frecuencias (125, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz). En los trimestres donde los pacientes presentaron crisis de vértigo se evidenció en ambos grupos una pérdida auditiva de entre 3-11 dB. Esta pérdida se recuperaba en el grupo de buen pronóstico, mientras que en el grupo de mal pronóstico quedaba una pérdida residual.

Este estudio también reflejó como el grupo de mal pronóstico presentó una progresión de su pérdida auditiva hasta 50 dB los dos primeros años de la enfermedad con una estabilización posterior, mientras que en el grupo de buen pronóstico durante los dos primeros años de la enfermedad no existió una pérdida progresiva adicional y la audición permaneció estable en 35 dB. Los autores valoraron la posibilidad de que el grupo MPA presentara mayor susceptibilidad auditiva frente a crisis vertiginosas, por lo que su audición se deterioraría en cada crisis vertiginosa y más rápidamente. No obstante los autores admiten que los pacientes con BPA fueron diagnosticados y seguidos de forma más precoz, por lo que sugieren que la intervención terapéutica precoz es posible que también esté relacionada con el pronóstico auditivo.

La pérdida auditiva en la EM cursa con fluctuaciones, que son percibidas por el paciente coincidiendo o no con las crisis. Diferentes publicaciones han estudiado la existencia de estas fluctuaciones en periodos de tiempo de semanas o meses (48). McNeil et al. (57) suministraron a seis pacientes con EM dispositivos auditivos y un programador portátil que les permitía realizarse a sí mismos una valoración audiométrica. Estos pacientes comprobaron su audición tres veces al día, con el fin de valorar la audición durante las crisis vertiginosas y ver si existían fluctuaciones. Los audiogramas registrados por cinco de los pacientes no mostraron cambios en los umbrales durante las crisis, solo un sujeto tuvo un deterioro de la audición, pero ocurrió antes de la crisis. A pesar de la baja muestra este estudio podría orientar a que, a pesar de existir fluctuaciones, no todas las percibidas por el paciente son valorables o cuantificables.

Las fluctuaciones suelen ocurrir en frecuencias graves al inicio de la enfermedad, siendo en este caso reversibles, mientras que con la evolución de la enfermedad afectan a frecuencias agudas y son irreversibles. Hoa et al. (58) realizaron un análisis retrospectivo de 266 pacientes con EM unilateral con un umbral tonal promedio <70 dB en el oído enfermo. Se reflejó que el oído enfermo presentó fluctuaciones de ± 10 dB en el 46% de los pacientes, mientras que el oído sano fluctuó en el 13%. Posteriormente analizaron la existencia de fluctuaciones por frecuencias, diferenciando entre graves y agudas. Se demostró que el 96% de los pacientes presentaron fluctuaciones en frecuencias agudas y graves, y que estas fueron congruentes, es decir, tanto las frecuencias agudas como las graves fluctuaron en la misma dirección, hacia el aumento o disminución de la audición. Por último, estudiaron como estas

fluctuaciones evolucionaban con el tiempo. Los pacientes que tras una primera fluctuación presentaron una fluctuación en el siguiente control tenían una probabilidad del 49% de presentar sucesivas fluctuaciones en los sucesivos controles, respecto a un 19% de aquellos que no presentaron dos episodios de fluctuación consecutivos. La fluctuación máxima en el primer grupo fue mayor, 29 dB, respecto a 17 dB en el segundo grupo. Según Takumida et al.(59), en algunos casos de EMU las fluctuaciones de la audición percibidas en el oído enfermo se correlacionan con fluctuaciones de audición en el oído sano.

A pesar de las controversias mostradas podemos constatar las siguientes conclusiones:

- La presencia de hipoacusia en frecuencias graves es más propia de estados iniciales de la enfermedad y se recupera más frecuentemente, pero también se repite con mayor frecuencia, mostrándose como el tipo de pérdida que más comúnmente fluctúa.
- Pérdidas pantonales o en frecuencias agudas se muestran más frecuentemente en fases evolucionadas de la enfermedad y más frecuentemente son irreversibles.
- La pérdida en frecuencias graves con frecuencia evolucionará a una pérdida pantonal.
- La duración de la EM es el factor que más se relaciona con la audición, estimándose su efecto en 1 dB/año. Por otro lado la edad del paciente (presbiacusia) parece ser la responsable de la afectación de frecuencias agudas en las fases evolucionadas de la EM.

1.4. Etiología de la EM.

Hasta el momento no se ha descubierto ninguna etiología clara, no obstante existen diferentes teorías y se han hallado algunos factores desencadenantes que producen, con mayor probabilidad, la aparición de crisis vertiginosas o empeoramiento de la evolución de la enfermedad.

Las posibles etiologías que se han propuesto son las siguientes:

- Proceso vírico: Schuknecht y cols., en 1990 (60), propusieron que la EM se trataba de una secuela diferida de una otopatía vírica padecida en la infancia. Esto no se ha podido demostrar en estudios sucesivos (61–63).
- Alteración del metabolismo glicoprotéico: se ha propuesto como una disfunción del saco endolinfático. Ikeda y cols. (64) encontraron un aumento del precipitado intraluminal en la luz del saco endolinfático en los pacientes con EM que era morfológicamente similar a las glicoproteínas encontradas en los experimentos con animales. La función de estas proteínas se desconoce pero se sugiere que su secreción podría relacionarse con cambios en el volumen o presión de la endolinfa.
- Proceso inmunológico: su hipótesis está basada en la existencia de células inmunocompetentes en la estría vascular y en el saco endolinfático, en la demostración de mediadores inmunitarios en el suero de los pacientes y en la respuesta positiva en algunos casos al tratamiento con corticoides(65)
- Desequilibrios neuroendocrinos (32).
- Influencia de factores psicológicos: estudios realizados para la valoración psicológica de estos enfermos evidencian unos rasgos altos de

neuroticismo, superiores a los de la población normal. No obstante, se ha demostrado que estos problemas no son la causa sino la consecuencia de la enfermedad.

- Causa genética: La existencia de antecedentes familiares de enfermedad de Ménière en algunos casos generó la sospecha de la existencia de un factor genético hereditario asociado. Morrison y cols. (65) observaron que parece existir una incidencia del genotipo HLA-Cw7 mayor a la esperada. Del mismo modo se ha demostrado que otros haplotipos pueden aportar susceptibilidad o aumentar el riesgo de EM bilateral, y que algunos alelos de larga longitud ubicados en la región promotora del gen PARP-1 podrían estar asociados a una reducción del riesgo a padecer EMB (66,67). Otros autores refieren que hasta el 10% de los pacientes con EM pueden tener parientes de segundo grado, hecho que confirmaría la agregación familiar (68,69). La mayoría de estas familias estudiadas muestran un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad variable (70,71) pero también se ha demostrado la herencia recesiva y mitocondrial. En las familias estudiadas se han hallado diferentes mutaciones en algunos genes, como por ejemplo el PRKCB, DPT y SEMA3D.
- Autoinmunidad: Varios estudios epidemiológicos han encontrado una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en pacientes con EM. La EM autoinmune se considera como un subgrupo clínico con una prevalencia estimada de 7 a 14 casos por 100.000 pacientes con EM.

En conclusión, parece ser que, lo más probable, es que la EM tenga una etiología multifactorial.

Algunos de los posibles factores desencadenantes son:

- Fenómenos alérgicos: Dereby et al. (72,73) postulan la posibilidad de que algunos mecanismos alérgicos puedan producir una alteración de la producción endolinfática. Algunos inmunocomplejos podrían depositarse y dificultar la capacidad de filtración del saco endolinfático.
- Desequilibrio neurovegetativo por predominio del sistema nervioso parasimpático.
- Estrés y alteraciones hormonales(31), etc.

1.5. Fisiopatología de la EM.

La literatura contiene abundantes y controvertidas explicaciones mecánicas, químicas y vasculares para explicar los diferentes signos y síntomas característicos de la EM. A pesar del gran número de publicaciones al respecto, todavía no existe ninguna teoría que pueda explicar todos los síntomas o signos o bien que aúne la opinión de todos los expertos, al explicar la fisiopatología de la enfermedad de Ménière. Las teorías más aceptadas hasta el momento actual son las siguientes:

1.5.1. Teoría de la intoxicación perilinfática (1974).

Schuknecht (60,74) ,en 1974, propuso la existencia de un aumento progresivo de la presión endolinfática, con el consiguiente hídrops endolinfático asociado, fruto de un conducto y saco endolinfático defectuosos. Explica que esta distensión paulatina del laberinto membranoso produce microrroturas en el

laberinto que provocan un derrame de endolinfa rica en potasio hacia la perilinfa. Esta endolinfa rica en potasio pasa al espacio perilinfático pobre en potasio donde circula hasta pasar por el helicotrema a la rampa timpánica produciendo una sobrecarga de potasio, intoxicación potásica, que determina una despolarización neuronal y un bloqueo de la conducción nerviosa. Este hecho provocaría una pérdida repentina de la función auditiva (hipoacusia generalmente en graves ya que afecta más a la parte apical de la cóclea) y vestibular (vértigo y nistagmo que generalmente en los primeros momentos sería irritativo por la hiperactivación inicial de los potenciales de acción y posteriormente deficitario por el bloqueo de estos). A medida que los componentes bioquímicos del compartimiento perilinfático vuelven a la normalidad los síntomas desaparecen. Con el tiempo el saco endolinfático distendido vuelve a su forma habitual favoreciendo el cierre y la cura de las microrroturas de su membrana. La repetición de este fenómeno provoca daños crónicos e irreversibles, con degeneración de neuronas aferentes y de células ciliadas. Este proceso se puede resumir en la siguiente secuencia: (1) disminución de la reabsorción endolinfática, (2) hidropesía progresiva, (3) roturas membranosas y derrame de endolinfa hacia el espacio perilinfático, (4) curación de la membranas y (5) distorsión y atrofia progresiva de las estructuras nerviosas (Figura 4).

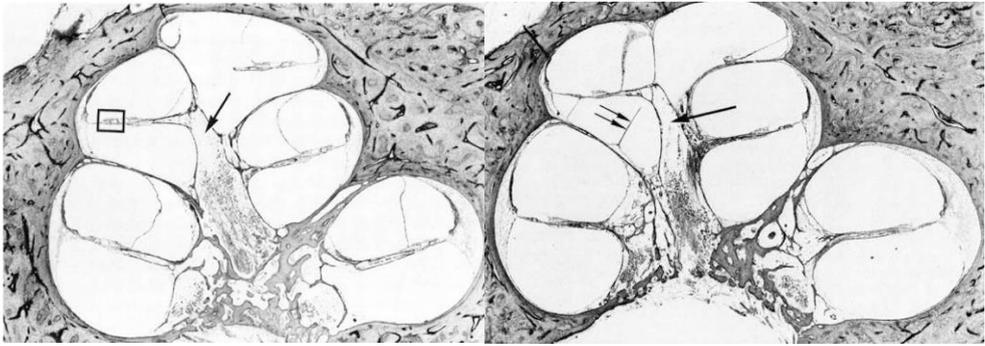


Figura 4. Pérdida de neuronas en región apical del modiolo secundario a hídrops endolinfático. Imagen del trabajo de Schuknecht (75).

Diferentes trabajos han demostrado que en todos los pacientes con EM no se presentan roturas en el saco endolinfático (76). Del mismo modo, no está claro que la intoxicación endolinfática afecta en ocasiones a todos los órganos sensoriales tanto auditivos como vestibulares, como en la crisis aguda, y en otras ocasiones puede afectar solo a diferentes zonas, como en el caso de la presentación no sincrónica de los síntomas auditivos y vestibulares. Además el proceso distensión-rotura-regeneración según esta teoría requiere de un tiempo para completarse, por lo que sería difícil de explicar en aquellos pacientes que presentan en ocasiones crisis diarias o en días sucesivos.

1.5.2. Teoría micromecánica (1981).

Tonndorf (77,78), en su teoría, refiere como el aumento de volumen endolinfático producido por el hídrops ocasiona un aumento de la presión dentro del laberinto membranoso. Esta presión produce una limitación de la vibración de la membrana basilar en la zona donde presenta su máxima flexibilidad, el ápex coclear, afectando cualitativa y cuantitativamente la

audición. Cuanto mayor es la presión endolinfática mayor es la afectación coclear. Inicialmente se produce una sordera que solo afecta a bajas frecuencias con distorsiones armónicas, fluctuante debido al curso periódico y en crisis del hídrops. Con las repetidas exposiciones al hídrops se produce una flácidez y pérdida de flexibilidad de las membranas, lo que provoca una alteración vibratoria de todo el conducto coclear y una afectación de todas las frecuencias no fluctuante.

Posteriormente Tonndorf (79) perfeccionó su teoría explicando que, la pérdida de flexibilidad de la membrana basilar, junto con el aumento de presión endolinfática, produciría un desacoplamiento entre los esterocilios y la membrana tectoria. Este hecho, además de la hipoacusia, explica la mala inteligibilidad verbal debido a la pérdida frecuencial que afecta la estructura de los formantes y a la aparición de acúfenos producidos por el movimiento espontáneo de estereocilios no anclados a la membrana tectoria. Para explicar la afección vestibular, supone que el aumento de presión endolinfática provocaría una depleción ampulípetra de la cresta ampular y la disminución de presión provocaría una corriente ampulífuga. Estos hechos explicarían la alternancia del nistagmo durante la crisis de Ménière, que inicialmente es homolateral y posteriormente contralateral. La afección vestibular progresiva e irreversible se explica por una posible herniación progresiva del utrículo (Figura 5).

Esta teoría solo explica la aparición de los síntomas en función del hídrops, pero no puede explicar la presencia de este, además no excluye la posibilidad de la existencia de rupturas del laberinto membranoso como responsable de las crisis.



Figura 5. Cresta ampular deformada debido al hídrops prolongado. Fotografía del trabajo de Tonndorf (78)

1.5.3. Teoría de la disminución de flujo al saco endolinfático (1997).

En 1997, Gibson y Arenberg (80), asocian el origen del hídrops endolinfático a una afección del saco endolinfático. Según los autores, el saco, órgano responsable del filtrado de endolinfa, produce una serie de glucoproteínas que provocan un gradiente osmótico, con la consiguiente reabsorción hídrica. Si el saco no recibe suficiente aporte hídrico interpreta que el volumen endolinfático es bajo y se produce la liberación de una hormona denominada saccina, que aumenta el volumen endolinfático. En pacientes con EM existe una estrechez del conducto endolinfático (81) que, junto con restos

inorgánicos, producen un bloqueo del conducto. La obstrucción del conducto produce hipoacusia y la desobstrucción provoca un movimiento brusco de endolinfa hacia el saco que es responsable de las crisis de vértigo. Con la evolución se altera la capacidad reabsortiva del saco, ya que éste sigue recibiendo poca endolinfa por el bloqueo del conducto a pesar del hídrops y sigue produciendo glicoproteínas con el fin de aumentar la reabsorción hídrica. Esto prolonga el hídrops y, por lo tanto, la clínica auditiva y vestibular. Esta teoría explica la cronicidad e irreversibilidad de los síntomas basándose en que finalmente se producirá un bloqueo absoluto del filtrado de endolinfa con un hídrops permanente.

Ninguna teoría explica completamente la temporalidad y sintomatología de la EM, por lo que se sigue hipotetizando sobre el posible mecanismo fisiopatológico responsable de esta enfermedad. La teoría más reciente por Hornibrook (2017) (82, 83) combina la teoría de la disminución de flujo al saco endolinfático con la posibilidad de que esta obstrucción este producida por material otoconial. Según esta teoría, una otoconia obstruye el conducto coclear provocando un hídrops que se inicia en el sáculo y avanza hasta el utrículo produciendo su distensión y consecuentemente, una lesión de la mácula, con liberación de más otoconias que colaborarán en la obstrucción. Con el tiempo se afectaría todo el oído interno. Según esta teoría, EM y vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) comparten mecanismo fisiopatológico. Este hecho se respalda en que ambas enfermedades presentan edades de inicio similares, son raras en niños y adolescentes, y en que existe una clara asociación entre ellas (el VPPB es más frecuente en pacientes con EM). No obstante, no explica el curso en crisis ni porque en ocasiones se afecta

inicialmente la audición, teniendo en cuenta que las lesiones iniciales serían saculares con una evolución progresiva al utrículo.

1.6. Histopatología de la EM.

Hallpike y Cairns (9), en 1938, descubrieron por primera vez un hallazgo histopatológico en huesos temporales de pacientes con EM, el hídrops endolinfático. En 1984, Thomson y Schroder (84) observaron que, tras realizar una laberintectomía a un paciente con EM cedían los síntomas, con lo cual resultaba evidente que los síntomas de la enfermedad se originaban en el oído interno y no en el VIII par craneal o el sistema nervioso central (SNC). Desde entonces se han descrito diferentes hallazgos histológicos, y algunos de ellos se han podido relacionar con la sintomatología producida por esta.

1.6.1. Hídrops endolinfático.

En 1938, Hallpike y Carins (9) visualizaron en temporales de pacientes con EM una distensión del laberinto membranoso que denominaron hídrops endolinfático.

El hídrops endolinfático generalmente es localizado y progresa hasta generalizarse por todo el laberinto membranoso. Se localiza constantemente en la cóclea, iniciándose en el ápex para extenderse hacia su base en fases más avanzadas. En estadios avanzados la membrana basilar se distiende paulatinamente. Posteriormente se afecta el sáculo, que al dilatarse puede producir una adhesión al utrículo u otras estructuras como la platina, a la cual cubre completamente en el 60% de los casos o, incluso en ocasiones, se fija a

esta con adherencias. La válvula utrículoendolinfática funciona como un cortafuegos frente al hídrops y hace que este afecte en menor grado al utrículo y conductos semicirculares, y en el caso de que se afecten, suele ser en fases muy evolucionadas (85).

No se ha aclarado si el hídrops es una causa o una consecuencia de la EM. No obstante, diferentes trabajos sugieren que el hecho de que tras el test de glicerol, en el que se produce una deshidratación osmótica, se produzca una mejoría en la audición de pacientes con EM sugiere que de un modo u otro el hídrops podría actuar como causa (86).

La incorporación de la RMN al estudio de la EM aporta información que puede ser importante sobre este punto y quizás no se pueda correlacionar directamente EM y hídrops endolinfático como causa-efecto. Pykko et al. (33) realizaron resonancias magnéticas contrastadas con gadolinio intravenoso, técnica que permite visualizar el hídrops endolinfático (87), a pacientes con EM y a pacientes con lo que se conocía antiguamente como EM incompleta. Se reflejó en la resonancia magnética (RMN) hídrops endolinfático en 190 de 205 oídos con EM, de los 45 oídos contralaterales asintomáticos el 65% también presentaron hídrops. En los grupos de pacientes con solo un síntoma (EM incompleta) entre el 69-95% presentaron hídrops endolinfático. En un estudio similar (88) el hídrops endolinfático fue detectado en el 73% de oídos con diagnóstico de EM posible, en el 100% de EM probable y en el 95% de EM definitiva, atendiendo a los criterios diagnósticos de 1995.

Merchant et al.(89) revisaron 1750 huesos, correspondientes a 963 pacientes, del banco de huesos temporales de Massachusetts. Encontraron que, 28 de

estos eran de pacientes con EM y en los 28 hallaron hídrops endolinfático. No obstante al buscar por diagnóstico histológico, encontraron 79 temporales con hídrops endolinfático, de los cuales solo 28 correspondían a pacientes con EM.

Wu et al.(90) analizaron, mediante RMN, la correlación entre hídrops endolinfático y los síntomas en 54 pacientes con EM. Observaron que el hídrops endolinfático muestra una tendencia progresiva junto con la evolución de la EM. La hipoacusia en frecuencias bajas y medias se correlacionaba con la presencia de hídrops endolinfático, no así el tinnitus y la sensación de plenitud auditiva.

Yoshida et al. (91), 2018, han estudiado, mediante RMN, la presencia de hídrops en pacientes con EM en comparación con pacientes sanos. Presentaron un estudio caso-control con 32 pacientes con EM unilateral, 10 con EM bilateral y 10 controles sanos. Evaluaron la presencia o no de hídrops y lo clasificaron en normal o significativo según si la relación entre el volumen endolinfático respecto al volumen total del oído interno (espacio endolinfático + perilinfático) era menor o mayor a 1:3. El 87% de los casos presentaron hídrops endolinfático a nivel coclear respecto al 38% de los controles, pero este hídrops fue significativo en una relación 71% a 10%. El 94% de los casos presentaron hídrops endolinfático a nivel vestibular respecto al 7% de los controles, pero este fue significativo en una relación 77% a 0%. El hídrops coclear puede hallarse en toda la población, pero la presencia de hídrops endolinfático a nivel vestibular se presenta como un signo diagnóstico de EM con una sensibilidad del 88,5% y especificidad del 100%. Sin embargo, en el trabajo de Attyé (92), 2018, se ha podido encontrar hídrops endolinfático

sacular en el 10% de los sujetos normales y en el 40% de los pacientes con hipoacusia neurosensorial >45dB sin sintomatología vertiginosa.

El hallazgo de hídrops endolinfático está presente en todos los pacientes con EM, estableciéndose una correlación entre hídrops y EM. No obstante esta correlación no implica una correlación causa-efecto, ya que el hídrops se encuentra en otros pacientes asintomáticos o con otras patologías.

1.6.2. Fibrosis vestibular.

En ocasiones se ha encontrado, en pacientes con EM, acumulo de tejido fibroso en el interior del laberinto membranoso (93), depositado entre la membrana vestibular y las paredes del vestíbulo óseo, quedando la cavidad laberíntica tabicada por tabiques fibrosos que en ocasiones provocan una fijación de la platina del estribo que será responsable del signo de Hennebert o de la fístula (94).

1.6.3. Lesiones en órganos sensoriales.

En fases evolucionadas de la EM se evidencian lesiones nerviosas correspondientes a pérdida de células ciliadas, atrofia de células de sostén y distensión o atrofia de la membrana tectoria en el órgano de Corti junto, en ocasiones, con pérdida de los cuerpos axonales asociados a estas áreas. Estas lesiones predominan en la región apical de la cóclea. En el vestíbulo, debido a una distensión de las paredes, existe una deflexión de las crestas que altera su movimiento junto con una luxación de las máculas. Generalmente no existe degeneración de los cuerpos ni fibras axonales vestibulares (95).

1.6.4. Estría vascular.

Se ha referido una reducción de la vascularización aportada por la estría vascular, con la consecuente reducción de su volumen. Podría deberse a un efecto del envejecimiento (96).

1.6.5. Saco endolinfático.

Se ha observado en pacientes con EM una fibrosis perisacular con desaparición del tejido conjuntivo subepitelial. Algunos autores refieren una reducción de la vascularización junto con un proceso fibrótico asociado. Otros refieren signos sugestivos de isquemia por una disminución del aporte vascular (97). Pero ninguna de estas lesiones es constante ni específica.

1.6.6. Lesiones vasculares.

Se ha descrito la ausencia de la vena satélite del acueducto del vestíbulo que forma parte de la circulación venosa colateral en pacientes con EM. Según Gussen et al. (98) la ausencia de circulación colateral provocaría un aumento en la presión venosa que dificulta el drenaje endolinfático y por lo tanto provoca o colabora en el hídrops endolinfático.

1.7. Diagnóstico de la EM.

El diagnóstico de la EM es un diagnóstico clínico. Muchos de los pacientes al inicio de la enfermedad presentan formas incompletas de EM, por lo que el diagnóstico requiere de un tiempo de seguimiento, ay de una valoración a medio plazo para valorar el comportamiento evolutivo de la EM.

Actualmente el diagnóstico definitivo de la EM se establece con los siguientes criterios (1):

- Dos o más episodios de vértigo espontáneo, con una duración de entre 20 minutos y 12 horas (4).
- Hipoacusia neurosensorial de frecuencias bajas y medias documentada con audiometría en un oído, lo que se define como el incremento del umbral en al menos 30 dB en dos frecuencias consecutivas por debajo de 2000 Hz respecto al oído contralateral.
- Síntomas auditivos fluctuantes (hipoacusia, acúfenos o plenitud) en el oído afectado.
- No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas.

Ninguna de las pruebas que a continuación se expondrán, exceptuando la exploración física y la audiometría, son por ellas mismas suficientes para el diagnóstico de la EM. La utilización de estas pruebas se basa en:

- El estudio complementario
- El diagnóstico diferencial con otras entidades

- Ayudar a confirmar la lateralidad de la EM
- Realizar un control evolutivo de la enfermedad con parámetros objetivables.
- Orientar si intervenir el oído patológico, cuándo intervenirlo, y en los casos bilaterales qué oído intervenir.

1.7.1. Exploración física.

La exploración física es una herramienta muy importante para la valoración y diagnóstico de las enfermedades vestibulares, y sobretodo para la EM, cuyo diagnóstico es fundamentalmente clínico. A continuación se muestran los signos básicos a explorar en la EM.

Nistagmo espontaneo: No tiene valor localizador en cuanto al lado de afectación en la EM. Generalmente en la crisis existe una primera fase de nistagmo irritativo, seguida de una fase de nistagmo deficitario.

Maniobra de Halmagyi: Es positiva cuando existe algún tipo de déficit vestibular, provocando un reflejo oculomotor incompleto o desproporcionado, que se hace evidente al observar varios movimientos oculares sacádicos al lado contralateral al movimiento de la cabeza.

Nistagmo por vibración mastoidea: al aplicar una vibración de 30, 60 o 100Hz sobre la mastoides se produce fisiológicamente un nistagmo que bate hacia el lado estimulado. En pacientes con EM ayuda a valorar el grado de compensación de enfermedad y en algunos casos para confirmar la lateralidad de la EM.

Maniobra de Romberg: Permite valorar como contribuye el déficit vestibular del paciente con EM a su estabilidad postural.

Unterberger-Fukuda: Permite orientar al clínico sobre la lateralidad de la EM.

1.7.2. Valoración auditiva.

Según los criterios diagnósticos solo existe una prueba complementaria necesaria para el diagnóstico de la EM, la audiometría.

Audiometría: La hipoacusia en la EM es neurosensorial y coclear, no obstante en algunas formas incipientes podemos encontrar hipoacusia de transmisión. Además del diagnóstico, la audiometría permite el estadiaje de la enfermedad, según el umbral tonal promedio para 500, 1000, 2000 y 3000 Hz (Tabla 2).

Tabla 2. Estadios de la EM. Promedio de umbrales para tonos puros de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000 Hz.

Estadio 1	≤ 25 dB.
Estadio 2	26-40 dB.
Estadio 3	41-70 dB.
Estadio 4	>70 dB.

Audiometría verbal: El papel de la AV en la EM se reserva para decidir actitudes terapéuticas, tanto tratamientos que puedan afectar la función coclear, como decidir la implantación de algún tipo de ayuda auditiva.

Electrocócleografía (ECOG): Consiste en el registro de los potenciales eléctricos que suceden a nivel coclear en los primeros cinco

segundos tras un estímulo auditivo. Esta prueba se muestra sensible para el diagnóstico de hídrops endolinfático. La presencia de HE provoca un enlentecimiento de los potenciales endococleares, debido a un desplazamiento de la membrana basilar hacia la rampa timpánica inducida por el hídrops. La ECOG permite diagnosticar la presencia de HE, no obstante este signo no está presente en todos los pacientes ni en todas las fases de la EM, por lo que esta prueba es complementaria para el diagnóstico a pesar de que si tiene valor para el control evolutivo de la EM. (99)

Test del glicerol: Al igual que la ECOG se basa en la existencia de HE. Para su realización se administra glicerol al paciente, que secundariamente provocará un efecto osmótico y un aumento del líquido extracelular con el consiguiente descenso del hídrops. El test es positivo si tras administrar el glicerol se produce una mejoría de 10 dB o más en umbrales tonales. De igual modo que la ECOG solo permite diagnosticar la presencia de hídrops endolinfático (sensibilidad 50%).

1.7.3. Valoración vestibular.

- I. Prueba calórica: Permite conocer el grado de afectación vestibular, desde pequeños déficits hasta la arreflexia. También es útil para confirmar la lateralidad de la EM y, en los casos bilaterales, permite conocer el lado de mayor afectación. Normalmente se encuentra una paresia canalicular del 35 al 50% en el oído afecto. La respuesta disminuye con la evolución de la enfermedad, sobre todo en los primeros años, para luego estabilizarse (51). Es útil para el control evolutivo de la EM. No existe correlación entre número, frecuencia

de crisis y paresia canalicular (100). Existe una leve correlación entre pérdida auditiva y paresia canalicular, no obstante esta no es constante y varía en función de diferentes factores del paciente (101).

- II. Prueba rotatoria: De ayuda para el seguimiento de la enfermedad.
- III. Posturografía: Evalúa como el grado de afectación vestibular del paciente con EM afecta al estado funcional de su equilibrio. Cuantifica la capacidad del sujeto para mantener estable su centro de gravedad y permite valorar la evolución, el grado y el modo de compensación mediante el sistema propioceptivo y/o visual. Con ello se puede dirigir la rehabilitación vestibular en caso necesario. No es útil para el diagnóstico ya que realiza una valoración global del equilibrio y no específica del sistema vestibular.
- IV. Potenciales evocados miogénicos vestibulares (VEMPS): A través del reflejo vestibulocervical y vestibuloocular ayudan a evaluar la función del sáculo y el utrículo, así como los nervios superiores e inferiores. Los VEMPS se ven afectados en la EM cuando existe algún grado de afectación sacular o utricular. Pueden colaborar en la detección de hídrops sacular en estadios presintomáticos y se muestran de utilidad para el seguimiento de la enfermedad.
- V. Maniobra impulsiva Videoasistida (V-HIT): Esta prueba permite analizar el reflejo vestibulo-ocular cuantitativamente mediante dos parámetros, la ganancia y la presencia de sacadas cubiertas y descubiertas. Valora la función por separado de todos los canales semicirculares. Complementa la prueba calórica al analizar el reflejo vestibulo-ocular mediante otra frecuencia de estimulación. No obstante, no es capaz de diagnosticar casos de arreflexia (102). Está

sustituyendo en algunos casos la prueba calórica en el control evolutivo de la EM.

1.7.4. Valoración radiológica.

Clásicamente, las pruebas de imagen en la EM no han tenido más función que la de descartar la existencia de patologías centrales, del nervio estatoacústico o del oído interno que pudiesen cursar como un síndrome menieriforme.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de resonancia magnética (RM) para el diagnóstico de hídrops endolinfático.

En 2007, Nakashima et al.(103) realizaron RMN con gadolinio intratimpánico como contraste. El gadolinio, al difundir a través de la membrana redonda, permite distinguir entre espacio endolinfático y perilinfático. Definieron la existencia de hídrops endolinfático cuando se evidencia una expansión mayor del 33% del conducto endolinfático. Este hecho no es totalmente diagnóstico, ni debe reemplazar a los criterios diagnósticos, pero en algunos casos dudosos o incompletos, puede ayudar al diagnóstico definitivo (Figura 6). Del mismo modo se ha demostrado como una prueba útil para el diagnóstico diferencial entre MV y EM (104) .

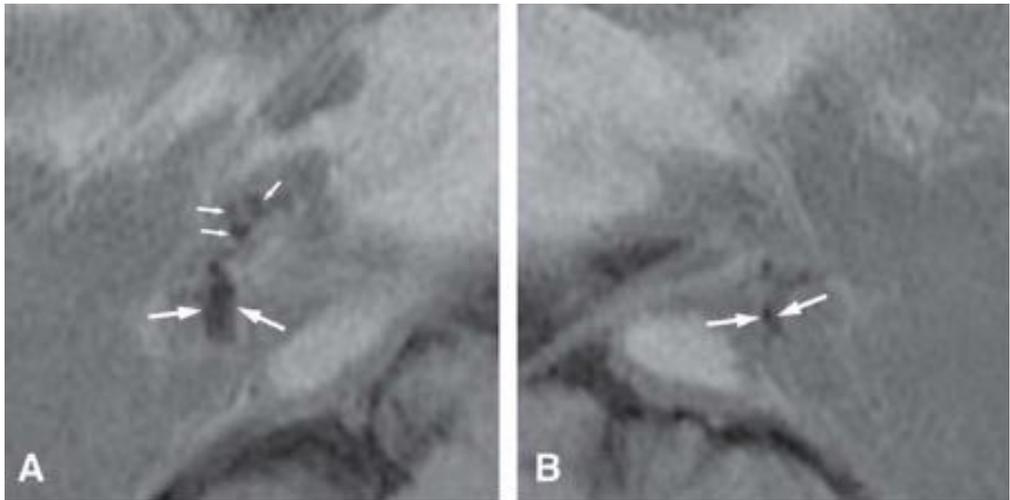


Figura 6. RMN ambos oídos de un mismo paciente, en imagen A se evidencia hídrops endolinfático, en imagen B se muestra un oído con el espacio endolinfático de tamaño normal. Imagen del trabajo de Nakashima(87)

1.8. Tratamiento de la EM.

No existe ningún tratamiento curativo para la EM. Todos los tratamientos tienen como finalidad:

1. Reducir el número e intensidad de crisis vertiginosas.
2. Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
3. Minimizar la inestabilidad progresiva con la evolución de la enfermedad
4. Prevenir la evolución de la enfermedad y preservar la función vestibular y auditiva.

Se diferencian dos tipos de tratamiento médico:

- Tratamiento de la crisis vertiginosa.
- Tratamiento de mantenimiento.

1.8.1. Tratamiento de la crisis de Ménière.

El tratamiento de la crisis de Ménière está basado en el control paliativo de los síntomas propios de la crisis: el vértigo, las náuseas y los vómitos. Se utilizan sedantes vestibulares, asociados o no, a fármacos antieméticos. La mayoría de los sedantes vestibulares, si se administran de forma prolongada, producen un retraso en la compensación vestibular, por lo que no se debe prolongar su administración más de 48 horas. Algunos de los fármacos más utilizados para el tratamiento de la crisis de Ménière son:

- Benzodiazepinas: sedantes vestibulares y ansiolíticos.
- Antihistamínicos antagonistas receptores H1: sedantes vestibulares y antieméticos.
- Fármacos anticolinérgicos: Antieméticos
- Antidopaminérgicos: sedantes vestibulares y antieméticos.

1.8.2. Tratamiento de mantenimiento.

El tratamiento de la EM en su fase intercrítica es un tratamiento escalonado y que inicialmente se basa en la prevención: prevenir la aparición de las crisis y prevenir la pérdida de audición y de función vestibular. No obstante las situaciones clínicas más graves requieren de tratamientos ablativos o

destruyentes, basados en la anulación o ablación de la función vestibular y, en ocasiones, secundariamente la auditiva con el fin de reducir el número de crisis. Dado que, en ocasiones, secundariamente se elimina la función auditiva, es preferible reservar su utilización para casos con audición muy deteriorada.

Existen diferentes líneas terapéuticas para el tratamiento de la fase intercrítica de la EM (69,105):

Primera línea: Tratamiento médico de la EM:

Modificaciones higiénico-dietéticas: Está basada en la restricción de sustancias estimulantes como cafeína, alcohol, tabaco y sal, además del aumento en la ingesta hídrica. La dieta baja en sodio y la ingesta alta de agua pueden prevenir la liberación de vasopresina y ayudar a mantener la homeostasis del oído interno (106). No hay ningún trabajo que demuestre la efectividad de estas medidas.

Betahistina: Fármaco antihistamínico agonista H1 y antagonista de los receptores H3. Es el fármaco más utilizado en nuestro medio para la EM. Existen estudios que reflejan la eficacia del uso de betahistina para la reducción del número de crisis y algunos sugieren que existe una relación entre la dosis administrada y el control sintomático, existiendo un efecto dosis dependiente, pudiéndose administrar megadosis de hasta 480 mg/día en casos extremos (69, 106, 107). No obstante en una revisión Cochrane realizada en 2001 (109) donde se analizaron estudios randomizados controlados de betahistina versus placebo, los autores concluyeron que, a pesar de que algunos trabajos sugerían una reducción del vértigo y el acúfeno, no existe evidencia

suficiente para decir que la betahistina tiene algún efecto sobre la EM (110). Por otro lado, un meta-análisis de 2013 de 12 estudios randomizados doble-ciego, sí sugiere el beneficio terapéutico de la betahistina en la EM(111). En 2016 un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo, de 14 centros de tercer nivel en Alemania sugirió que dos dosis diferentes (48 y 144 mg / día) de betahistina no mostraron ninguna diferencia con el placebo en relación con la incidencia de ataques y la función vestibular (112).

Diuréticos: Es el fármaco de primera línea más utilizado en Estados Unidos. Se cree que actúan provocando una reducción del volumen endolinfático. Generalmente se utilizan diuréticos del grupo tiazídico, como la hidroclorotiazida o la clortalidona. También se utilizan inhibidores del anhidrasa carbónica como la acetazolamida, o ahorradores de potasio como la espironolactona. La variedad en su uso hace difícil la homogeneización y comparación entre estudios, la mayoría de los cuales son de un bajo nivel de evidencia científica (113). La revisión Cochrane de 2006 (114) no encontró ningún trabajo con suficiente evidencia para ser analizado, por lo que concluyó que no existe evidencia suficiente que respalde el efecto beneficioso de estos fármacos en la EM.

Sistema Meniett: Dispositivo que se aplica sobre el pabellón auditivo y que produce secuencias de pulsos de micro-presión susceptibles de actuar sobre el hídrops endolinfático. Existen trabajos que respaldan su efectividad reduciendo el número de crisis y mejorías en los umbrales tonales promedio (115). Una revisión Cochrane y un reciente estudio multicéntrico

randomizado, doble ciego, controlado con placebo, concluyen que no existe evidencia de que esta terapia sea efectiva(116,117).

Segunda línea: Corticoides intratimpánicos

La corticoterapia intratimpánica presenta la posibilidad de administrar altas concentraciones del fármaco con escasos efectos secundarios, además de la posibilidad de tratar solo un oído mediante una técnica mínimamente invasiva. Se cree que la dexametasona provoca un aumento de la expresión de acuaporinas en el epitelio endolinfático, permitiendo el intercambio de líquido en el vestíbulo y con ello una mejor regulación. Generalmente el corticoide utilizado es la dexametasona, aunque también se utiliza la metilprednisolona. No existe consenso sobre las dosis que administrar ni el protocolo a realizar para su administración. La mayoría de los autores usan inyecciones diarias de solución de dexametasona (4 mg/ml) durante cinco días consecutivos, otros prefieren una inyección semanal de 1 a 4 semanas (118). Diferentes autores defienden la efectividad de los corticoides intratimpánicos respecto al placebo para el control de síntomas en la EM, generalmente la reducción del número de crisis (119,120). Por otro lado una revisión Cochrane de 2011, dónde sólo se analizó un ensayo clínico de 22 pacientes concluyó que no existe suficiente evidencia para apoyar la efectividad de los corticoides intratimpánicos. En una revisión sistemática Lavigne et al. (121) solo encontraron en un artículo, de 6 revisados, beneficios respecto a placebo. Más recientemente Patel et al. (122) realizaron un estudio randomizado doble ciego a pacientes con EM en los que se administró dos inyecciones intratimpánicas con un intervalo de 2 semanas, a un grupo de metilprednisolona (62,5 mg / ml) y al otro de gentamicina (40

mg / ml), siendo ambos protocolos igual de seguros y eficaces en la reducción de crisis de vértigo y control de síntomas y solo presentando leves diferencias en la preservación de la audición.

Tercera línea: Tratamiento quirúrgico conservador

Este tratamiento ha caído en desuso en la última década, con el aumento del uso de inyecciones intratimpánicas (105). Esta línea terapéutica se basa en la cirugía sobre el saco endolinfático y sus variantes: descompresión simple o descompresión y colocación de un tubo de ventilación. Muchos autores han defendido que el efecto obtenido tras esta intervención es fruto del efecto placebo. Existen dos revisiones Cochrane y estudios aleatorizados, doble ciego controlados con placebo que concluyen que no hay ninguna evidencia del posible efecto beneficioso de esta técnica sobre la EM (123–125)

Cuarta línea: Gentamicina intratimpánica.

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido que tiene un mayor efecto vestíbulo-tóxico que cócleo-tóxico. La experiencia en la utilización de esta técnica ha permitido diseñar con los años protocolos de administración que permitan un control del vértigo con mínimo efecto sobre la audición. Se recomienda su utilización en pacientes con afectación de la función auditiva y una buena función vestibular contralateral. La mayoría de protocolos de administración se basan en la inyección intratimpánica (IT) de gentamicina (30-40 mg/ml). Las inyecciones pueden repetirse hasta la desaparición o franca mejoría de las crisis de vértigo, intentando no dañar la función auditiva (120). Entre cada inyección deben realizarse controles audiométricos y pruebas

vestibulares como VEMPS o VHIT con el fin de valorar la cócleo y vestibulotoxicidad. En pacientes que presenten sensibilidad genética a los aminoglucósidos una sola inyección podría producir la depleción completa de la función vestibular y auditiva. La gentamicina IT ha demostrado ser efectiva para el tratamiento del vértigo en la EM produciendo una reducción del número de episodios (120,122,126–132).

Quinta línea: Tratamiento quirúrgico ablativo

Dos técnicas se reservan para este último escalón terapéutico: la neurectomía vestibular y la laberintectomía quirúrgica. No existen ensayos clínicos randomizados para valorar estas técnicas. Se recomienda en aquellos casos intratables en pacientes refractarios a los tratamientos previos. Se recomienda realizar en pacientes que preserven la función vestibular contralateral, ya que en ambas técnicas se producirá un déficit vestibular secundario a la cirugía. La laberintectomía, a diferencia de la neurectomía vestibular implica además la pérdida de la función auditiva remanente. En ambas técnicas cada vez con mayor frecuencia se opta por la implantación coclear en el mismo tiempo quirúrgico con el fin de restablecer esta función auditiva (133–136).

Existen diferentes modos de valorar la eficacia de un tratamiento, la AAO en 1995 (12), junto con la publicación de los criterios diagnósticos para la EM, propuso comparar la frecuencia de crisis vertiginosas y el grado de afectación funcional de un paciente en los 6 meses previos al tratamiento respecto a los 6 meses comprendidos entre el mes 18 y 24 postratamiento. Se estableció una fórmula en la que se realiza un cociente entre el valor medio de crisis los 18 a

24 meses después de la terapia dividido por el valor medio de crisis los 6 meses previo a la terapia y el resultado es multiplicado por cien.

Según el resultado de este cociente se estableció una escala de gravedad de la A a la F (Tabla 3), donde A corresponde a una desaparición completa de las crisis.

Tabla 3. Valoración del control de las crisis de vértigo al administrar un tratamiento.

A (ausencia de crisis)	0
B	1-40
C	41-80
D	81-120
E	>120
F	Cambiar de escalón terapéutico por mal control del vértigo

En cuanto a la audición, la comparación se debe realizar mediante una diferencia entre las peores audiometrías de cada periodo, distinguiéndose 4 estadios de acuerdo al umbral tonal promedio para las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000 Hz (tabla 4).

Tabla 4: Estadios de la EM. Promedio de umbrales para tonos puros de las frecuencias 500, 1000, 2000 y 3000 Hz del peor audiograma de los seis meses previos a iniciarse un tratamiento.

Estadio 1	≤ 25 dB.
Estadio 2	26-40 dB.
Estadio 3	41-70 dB.
Estadio 4	>70 dB.

1.9. EM bilateral.

La afectación bilateral en la EM supone uno de los mayores problemas en el manejo y tratamiento de esta enfermedad. La EMB presenta un comportamiento agresivo, las crisis son peor toleradas por los pacientes y su evolución supone una pérdida auditiva bilateral que en gran parte de los casos requerirá de algún tipo de rehabilitación. Estos hechos condicionan en gran medida el tratamiento, porque se debe adoptar una actitud más cauta y conservadora respecto a técnicas que puedan afectar la audición, y hay que decidir cuidadosamente en que oído aplicarlos.

El diagnóstico de EMB requiere del diagnóstico de EM según los criterios clínicos para cada uno de los oídos, pero una vez ya está establecida la enfermedad en un oído, es muy complicado dilucidar de que oído provienen las crisis vertiginosas, si del oído previamente afectado o del contralateral que puede estar iniciando la enfermedad. Además, si ya existe una disfunción vestibular severa, arreflexia o hiporreflexia en el oído afectado inicialmente,

los pacientes pueden no padecer vértigos y solo presentar inestabilidad, por lo que la mayoría de los autores están de acuerdo en que el diagnóstico de EM en el segundo oído se establezca con la aparición de la pérdida auditiva característica de la enfermedad junto con la sensación de plenitud ótica y acúfenos. En muchos de los casos en que se diagnostica EM bilateral por la existencia de clínica auditiva de novo en el segundo oído, se debe realizar las pruebas necesarias para descartar los posibles diagnósticos diferenciales como la existencia de una EM unilateral con debut de una hipoacusia autoinmune contralateral, una EM unilateral con debut sintomático de un schwannoma del octavo par craneal contralateral y otras entidades que pueden cursar con la asociación de hipoacusia y acúfenos como forma de debut.

La EMB puede presentarse de dos formas, la forma sincrónica corresponde a aquellos casos en que la EM se presenta de manera simultánea en ambos oídos o con un intervalo de tiempo corto, diferente según los autores. La forma metacrónica, corresponde a pacientes con EM unilateral que tras un tiempo de evolución, meses o años, debutan con la EM en el oído contralateral. No existe un tiempo concreto para la bilateralización, por lo que cualquier paciente diagnosticado de EMU es susceptible de debutar con la enfermedad en el oído contralateral. La forma metacrónica es la mas frecuente.

Existen diferencias en el porcentaje de pacientes con EMB, según los estudios publicados varia desde el 2 al 78% de los pacientes con EM. Esta variación posiblemente se asocia al tiempo de seguimiento de las diferentes series, siendo la proporción de pacientes con EM bilateral mayor en relación directa

al tiempo de seguimiento (137). La mayoría y más actuales series reflejan incidencias de entre 20 y 30 %.

Por otro lado, las series que son más estrictas en el cumplimiento de los criterios clínicos de la EM presentan una frecuencia de EM bilateral menor, ya que exigen que el paciente identifique la lateralidad del proceso coincidiendo con la crisis de vértigo (138). La serie de Paparella de 1984, que muestra la mayor proporción de casos con EM bilateral (78%), asumió la pérdida auditiva contralateral como EM bilateral (6)

House et al.(137) muestran en su serie un 24% de casos bilaterales, de los cuales el 11% son sincrónicos y el 14% metacrónicos, en estos últimos el tiempo medio entre la aparición de la enfermedad en cada oído fue de 7,6 años con un rango de 2 meses a 27 años, en el 48% de los casos la EM bilateral se estableció en menos de 5 años.

Frejo et al.(139) en un estudio multicéntrico de 398 pacientes con EM bilateral, reflejó una proporción de 26% de casos sincrónicos respecto a un 74% de casos metacrónicos.

Belinchon et al. en una serie de 231 pacientes muestran una proporción de pacientes con EMB de 17%, de los cuales 17% son sincrónicos y 83% metacrónicos, con un tiempo medio entre el debut de la enfermedad en cada oído de 6 años.

Según Havia et al.(18) la proporción de pacientes con EMB aumenta con el tiempo de seguimiento, presentándose en el 12% de los pacientes seguidos durante 10 años y en el 42% a los 20 años.

La mayoría de los autores llegan a la conclusión de que la afectación bilateral sincrónica ocurre en los 5 a 7 primeros años de la enfermedad. Por ello

recomiendan en pacientes con EMU esperar aproximadamente al séptimo año de evolución de la enfermedad para realizar algún tipo de tratamiento destructivo, ya que a partir de ese año se reduciría la posibilidad de desarrollar la forma bilateral.

La existencia de la EMB induce a pensar en una etiología sistémica que afecte a ambos oídos. Existen evidencias de que podría tratarse de una enfermedad inmunomediada, ya que se ha asociado previamente con varias enfermedades autoinmunes, además de un posible origen genético. Frejo et al. consiguieron definir 5 grupos de pacientes con EMB conformados según su asociación familiar, a enfermedades autoinmunes, a migraña y según la forma de debut (139). López-Escámez et al. encontraron un posible incremento de la susceptibilidad a padecer la EMB en aquellos individuos que presentaban el alelo HLA-DRB1*101 y el grupo alélico HLA-DRB1*11.

Por lo que se refiere a la sintomatología:

Según Havia et al. (18) en estos pacientes no existen diferencias significativas en duración, frecuencia o intensidad de las crisis respecto a los pacientes con EMU.

En cuanto a la afectación auditiva, a diferencia de los pacientes con EMU donde la pérdida audición es más acentuada en las frecuencias graves, los pacientes con EMB presentan una afectación similar en todas las frecuencias audiométricas (55).

Los pacientes con EMB presentan mayor grado de incapacidad percibida y peor calidad de vida además de referir el mareo como más incapacitante respecto a los pacientes con EMU (140)

Se han establecido una serie de factores asociados a la EMB:

Los pacientes con EMB son más propensos a padecer alergias (62%) que los pacientes con EMU (42%)(137).

La Migraña se presenta en los pacientes con EMB en un 49% de los casos respecto al 19% de los pacientes con la forma unilateral (140).

El tratamiento de la EMB no presenta diferencias respecto a la EMU en cuanto a los fármacos o técnicas a emplear. La gran diferencia radica en salvaguardar la audición y la función vestibular en la medida de lo posible, ya que nos encontramos en pacientes con pérdidas de la función auditiva y vestibular contralateral, por lo que se deben agotar las opciones terapéuticas más conservadoras. En aquellos casos que requieran de técnicas destructivas, la laberintectomía con implantación coclear supondría una opción terapéutica a considerar (135,141).

Otra consideración muy importante en el tratamiento de la EMB, cuando se decide un tratamiento ablativo, es tener la máxima seguridad posible de que se está tratando el oído que está provocando las crisis de vértigo. Puede ser muy complicado porque no todos los pacientes refieren plenitud ótica o fluctuación de la audición durante las crisis o no solo en un oído.

2.OBJETIVOS

El objetivo general del trabajo es:

- Definir la evolución natural de la EM y valorar si existen diferentes subgrupos o modelos clínicos diferenciados en función de las crisis padecidas a lo largo de los 10 primeros años de la enfermedad.

Objetivos específicos:

- Describir, en función de diferentes características y parámetros epidemiológicos, la población de pacientes con EM del área del Hospital Clínico y Universitario de Valencia y del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
- Mostrar y analizar el comportamiento evolutivo de los pacientes con EM a lo largo de su enfermedad.
- Presentar el comportamiento evolutivo promedio de la EM en nuestro ámbito, tanto en EM unilateral como bilateral, en relación a factores como la incidencia de crisis, la pérdida auditiva y el grado de incapacidad
- Identificar y analizar los pacientes con EM bilateral y valorar la existencia de diferencias según su forma de presentación sincrónica o metacrónica.
- Valorar la audición de los pacientes con EM y analizar el grado de deterioro auditivo según se trate de una EM unilateral o bilateral.
- Explorar posibles factores pronósticos asociados al desarrollo de la EM bilateral en aquellos pacientes que padecen EM unilateral.

Hipótesis

Se trata de un estudio descriptivo y exploratorio en el que describimos la evolución natural de la EM, y en el que esperamos definir diferentes modelos clínicos evolutivos según los cuales se puedan catalogar y definir diferentes subgrupos de la enfermedad.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio.

Se ha realizado un doble diseño epidemiológico para el tratamiento de la muestra.

Por un lado, se ha realizado un estudio retrospectivo descriptivo donde algunas de las variables se han relacionado según los diferentes subgrupos de la muestra con el fin de valorar posibles asociaciones estadísticas. Este apartado del estudio es el que presenta un mayor contenido en análisis, valoraciones y resultados.

Por otro lado, se ha realizado un estudio analítico y observacional de casos y controles anidados en una cohorte, donde los pacientes del grupo de casos fueron pacientes con EMB metacrónica observados durante toda su evolución mientras eran unilaterales hasta el momento de debut del segundo oído, y los controles, pacientes con EMU con el mismo tiempo de evolución de enfermedad que su caso correspondiente.

3.2. Ámbito.

El estudio se realizó con pacientes diagnosticados de EM en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe y el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Ambos corresponden a la ciudad de Valencia y son centros de referencia para hospitales comarcales de la provincia de Valencia. El Hospital Universitario y Politécnico de La Fe también es centro de referencia autonómico. Los datos de los pacientes de ambos servicios fueron recogidos en una base de datos a través del programa informático MEN (142).

La recolección de datos se inició en el año 1977 hasta el año 2017, cuando se inició la adecuación, procesamiento y análisis de la base de datos obtenida.

3.3. Muestra.

Todos los pacientes incluidos en la muestra cumplieron los criterios diagnósticos actualizados de la EM (1,2). Durante el periodo de inclusión de los pacientes en la base de datos han existido diferentes criterios diagnósticos para la EM, por lo que los pacientes se han revisado individualmente con el fin de corroborar el diagnóstico de EM según los criterios actuales y excluir aquellas antiguas formas incompletas de EM como la EM posible o probable. Se excluyeron todos aquellos que con la aparición de los criterios diagnósticos de migraña vestibular (13) cumplieron criterios para esta.

Se excluyó del estudio la información relativa a aquellos pacientes que recibieron un tratamiento quirúrgico o ablativo desde el momento de la administración de este. Se entendió por tratamiento quirúrgico o ablativo:

- Laberintectomía química: Inyección intratimpánica de gentamicina desde la primera dosis.
- Laberintectomía quirúrgica
- Descompresión de saco endolinfático
- Neurectomía vestibular
- Implante coclear

3.3.2. Grupos muestrales.

Se revisaron individualmente todos los pacientes incluidos en la base de datos.

Se consideró tiempo de seguimiento de cada paciente el transcurrido entre la primera visita al Servicio de Otorrinolaringología (ORL) y la última. En el caso de aquellos que fueron tratados quirúrgicamente o ablativamente, se definió esta fecha como fin de seguimiento para nuestro estudio.

Los pacientes inicialmente se clasificaron según la lateralidad del proceso en unilaterales y bilaterales, definiéndose en un primer momento estos dos grupos (Figura 7).

El grupo de los unilaterales a su vez fue revisado y según la fecha de aparición del primer síntoma, respecto a la fecha de la primera visita, se definió un subgrupo de pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad. Este grupo se definió en aquellos pacientes que presentaban una diferencia menor o igual a 365 días desde el inicio del primer síntoma hasta la primera visita en el servicio de ORL.

En el grupo de pacientes con EMU seguidos desde el principio se revisó individualmente el número de crisis anuales los diez primeros años de enfermedad y según el comportamiento evolutivo de estas se definieron 3 grupos.

Los 59 pacientes con EMB se revisaron individualmente, y según la fecha de aparición de cada síntoma en cada oído se definió la fecha de instauración de la enfermedad para cada oído. Mientras que en el primer oído la enfermedad establecida se consideró al aparecer la tríada sintomática, en el segundo oído la enfermedad se confirmó al aparecer la tríada de hipoacusia y acúfeno, ya que el vértigo es un síntoma que no permite definir por si mismo cual de los dos oídos lo esta produciendo. Los pacientes con EMB se clasificaron en metacrónicos, cuando la diferencia entre el debut de la enfermedad de un oído

respecto al contralateral era mayor a un año, y sincrónicos, cuando esta diferencia fue menor a un año.

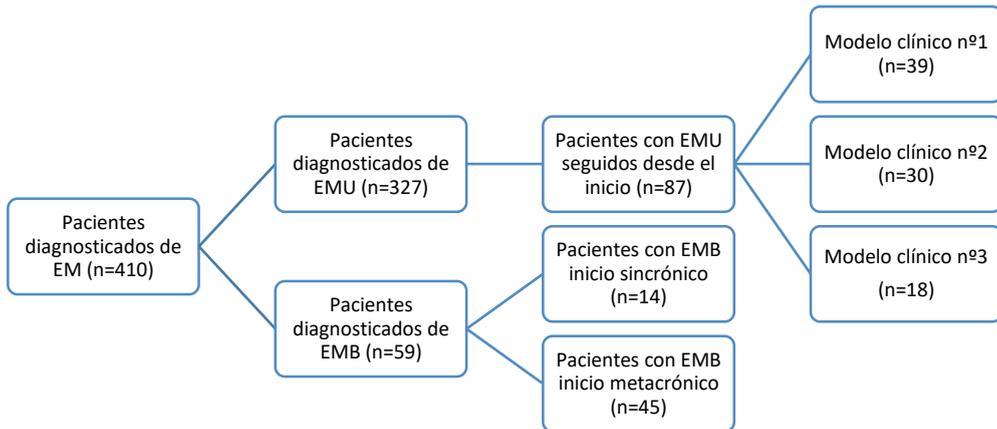


Figura 7. Distribución de los pacientes según los grupos muestrales.

3.4. Trabajo de Campo y recogida de datos.

3.4.1.HERRAMIENTAS.

3.4.1.1.Consentimiento de los pacientes.

Los pacientes incluidos en la base de datos del programa MEN, aunque posteriormente fueran excluidos de esta base, fueron previamente informados de su inclusión y dieron su consentimiento. Los pacientes fueron instruidos a acudir cada seis meses a la consulta de ORL a pesar de que no estuvieran sintomáticos o su sintomatología fuese controlable con los tratamientos prescritos previamente.

3.4.1.2. Recogida de datos.

Los pacientes con EM fueron derivados a ambos centros de referencia desde atención primaria, urgencias del propio hospital o desde el servicio de ORL de otro hospital. La información obtenida tanto en la anamnesis como en la exploración física se recogió en la base de datos creada a partir del programa informático MEN.

En la primera visita se recogieron los siguientes datos:

- Administrativos: Número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, nombre y apellidos, lugar y población de residencia y profesión
- Clínicos: Fecha primera crisis de vértigo, fecha inicio hipoacusia y fecha inicio acúfeno para cada oído por separado, enfermedades asociadas, existencia de crisis de Tumarkin, número de crisis de vértigo en los últimos 12 meses.
- Grado de incapacidad los últimos 6 meses según una escala ordinal de 6 ítems de los cuales los pacientes debían escoger uno de los siguientes:
 1. El vértigo no repercute en mi actividad diaria.
 2. El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento. Luego reanudo el trabajo.
 3. El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento y reanudo, más me obliga a cambiar planes.
 4. Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.
 5. Me impide trabajar, conducir, etc... estoy incapacitado.
 6. Baja laboral de al menos 1 año.

Con el fin de analizar mejor los datos se agruparon estos ítems en 2 grupos de grado de incapacidad:

- Leve: Cuando los pacientes escogieron la primera, segunda o tercera respuesta.
- Moderado/grave: Cuando los pacientes escogieron la cuarta, quinta o sexta respuesta.
- Se realizó una audiometría tonal liminar de ambos oídos.

En las sucesivas visitas del seguimiento de cada paciente, generalmente realizadas cada 6 meses, se recogieron los siguientes ítems:

- Administrativos: Fecha de la visita.
- Clínicos: Actualización historia clínica, aparición nuevos síntomas, número de crisis padecidas en los últimos 6 meses y duración de estas.

Las crisis se clasificaron según su duración en:

- Grado 1: duración inferior a 15 minutos.
- Grado 2: duración entre 15 minutos y 2 horas.
- Grado 3: duración entre 2 y 6 horas.
- Grado 4: duración mayor de 6 horas.
- Grado de incapacidad los últimos 6 meses según una escala ordinal de 6 ítems presentada anteriormente.
- Tratamientos quirúrgicos o ablativos y la fecha de inicio o realización del tratamiento.
- Se realizó una audiometría tonal liminar de ambos oídos.

Desde la primera visita los pacientes fueron instruidos a apuntar, en una tabla que se les proporcionaba, el número de crisis que padecen, su duración, la sintomatología acompañante que podían presentar (tinnitus, fluctuación de la audición, etc.), grado de afectación en su vida diaria de los vértigos y todo

aquello que podía ser relevante para el paciente. Este hecho intenta evitar sesgos de memoria y de declaración. Previo al procesamiento de los datos, se revisaron las historias clínicas de cada caso, con el fin de revisar la lateralidad de la EM, la cumplimentación de los criterios diagnósticos y la existencia de datos perdidos.

3.4.1.3. Programa MEN.

MEN (142) es un programa informático para configurar bases de datos de pacientes con enfermedad de Ménière (EM).

La finalidad del programa es:

- Constituir bases de datos de nuestros pacientes y además, poder incluirlos en bases de datos para estudios nacionales e internacionales.
- Valorar rápidamente la evolución de un paciente.
- Valorar la eficacia de un tratamiento médico o quirúrgico.
- Realizar estudios sobre las variables propias del sujeto (edad, sexo, profesión...) o de la enfermedad (uni o bilateralidad, comportamiento del vértigo, de la audición...)
- Facilitar estudios prospectivos.
- Posibilitar que los estudios que se efectúen puedan ser incluidos en metaanálisis.
- Permitir el traslado de la información a programas estadísticos.

El primer paso que el programa solicita es rellenar la ficha de la historia clínica. Se debe indicar si se trata de una EM de oído derecho, izquierdo o bilateral. En caso de que no se pueda confirmar la sospecha de EM (por ejemplo porque ha recuperado la audición y no podemos constatar la hipoacusia) el programa nos permite introducirlo como un caso “No Seguro”. Si, en un futuro, se confirma que es una EM, se puede modificar la información y, del mismo modo, si se descarta el diagnóstico de EM se puede eliminar al paciente del programa.

Figura 8. Pantalla de introducción de datos de la enfermedad. Programa MEN. Imagen de la tesis doctoral: Historia natural de la enfermedad de Ménière(143).

Posteriormente, se pasa a completar el resto de datos administrativos, clínicos y exploratorios. En el caso de las escalas, como es el caso de la escala para la

valoración de la incapacidad, existe un menú desplegable con el fin de facilitar la tarea. La escala de incapacidad empleada utiliza los seis niveles que preconiza la AAO:

1. El vértigo no repercute en mi actividad diaria.
2. El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento. Luego reanudo el trabajo.
3. El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento y reanudo, más me obliga a cambiar planes.
4. Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.
5. Me impide trabajar, conducir, etc... estoy incapacitado.
6. Baja laboral de al menos 1 año.

El programa MEN calcula un parámetro denominado: Índice vertiginoso (142). El índice vertiginoso es el valor que se obtiene de multiplicar el grado de crisis padecidas por un factor igual al grado de crisis padecidas menos uno. Recordemos que el grado de las crisis de EM en función de su duración se clasificaba en:

- Grado 1: duración inferior a 15 minutos.
- Grado 2: duración entre 15 minutos y 2 horas.
- Grado 3: duración entre 2 y 6 horas.
- Grado 4: duración mayor de 6 horas.

De este modo se multiplican las crisis de tipo 2 por un factor igual a 1, las de tipo 3 por un factor igual a 2 y las de tipo 4 por un factor igual a 3. Las crisis de tipo 1 no son consideradas por el programa ya que según los criterios

diagnósticos para la EM, las crisis de vértigo en la EM presentan una duración de entre 20 minutos y 12 horas (2). Finalmente se suma el resultado de los tres productos. Este índice es una forma de obtener una representación, con una sola cifra, de lo que ha sucedido desde la última revisión, atendiendo no solo al número de crisis, sino también a la duración de las mismas. Por ejemplo, si un paciente ha padecido cinco crisis de 1 hora y media de duración en los últimos 6 meses, y otro ha presentado cinco crisis de 10 horas de duración, si se analizase solamente la frecuencia, ambos estarían en la misma situación (incidencia de crisis 5) pero el segundo paciente se encuentra en una situación de mayor gravedad. El índice vertiginoso resuelve este problema ya que en el primer paciente sería $5 \times 1 = 5$ y en el segundo sería $5 \times 3 = 15$.

NHC: 518806 Fecha: 07/04/2008

Oído afectada: Izquierdo

N.º de crisis de menos de 15 Min.
 N.º crisis entre 15 min y 2 horas
 N.º crisis entre 2 y 6 horas
 N.º crisis de más de 6 horas

Índice Vertiginoso: 0

Incapacidad:

Oído	Fecha	250	500	1000	2000	3000	10000	Visita
OD	16/10/2003	80	75	85	85	85	80	

Cofosis=140

TRATAMIENTO QUIRURGICO	FECHA

TRATAMIENTO	F. INICIO	F. FIN	Dose (mg/día)
BETAHISTINA	17/12/1991	04/06/1997	16

Serc B ; Fidium 8

- 1 El vértigo no repercute en mi actividad diaria.
- 2 El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento , luego reanudo el trabajo.
- 3 El vértigo obliga a parar mi actividad un momento y reanudo, mas me obliga a cambiar planes.
- 4 Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.
- 5 Me impide trabajar, conducir etc .. estoy incapacitado.
- 6 Baja laboral de al menos 1 año.

Figura 9. Pantalla de revisiones de los pacientes introducidos en el programa. (La flecha indica el menú desplegable de ayuda que proporciona el programa). Programa MEN. Imagen de la tesis doctoral: Historia natural de la enfermedad de Ménière(143)

3.4.1.4. Anamnesis.

A todos los pacientes se les realizó una anamnesis enfocada en diferentes aspectos otoneurológicos de la EM que incluía la siguiente información:

1. Síntomatología vestibular: presencia de vértigo, mareo, inestabilidad, y/o síntomas vegetativos.
2. Sintomatología auditiva: existencia de hipoacusia y/o acúfenos.
3. Otros síntomas: fotofobia, cefalea, etc.
4. Factores desencadenantes de las crisis de vértigo (movimiento cefálico, sustancias excitantes, etc.)
5. Duración y frecuencia de las crisis de vértigo.
6. Relación cronológica y evolutiva de la patología vestibular y auditiva.

3.4.1.5. Exploración física.

A los pacientes se les efectuaba una exploración vestibular sistematizada que incluía (144):

- Estudio del movimiento ocular y del reflejo vestíbulo-ocular (VOR):
 - Seguimiento ocular lento en el plano horizontal y vertical.
 - Convergencia ocular.
 - Valoración del nistagmo espontáneo.
 - Maniobra impulsiva (en los últimos años).
- Estudio postural y de la marcha, valoración de los reflejos vestíbulo-espinales(RVE).
 - Valoración estática del RVE
 - Prueba de Romberg
 - Prueba de los índices de Bárány

- Valoración dinámica del RVE
 - Prueba de Babinski-Weil.
 - Prueba de Unterberger-Fukuda.
- Estudio de patología del equilibrio relacionada con el sistema nervioso central
 - Pruebas cerebelosas
 - Valoración disimetría
 - Valoración adiadococinética.
 - Test Stewart-Holmes.
 - Cover-test (en los últimos años)
 - Valoración seguimientos oculares anómalos

3.4.1.6 Valoración audiológica.

Todas las exploraciones audiométricas se realizaron siguiendo las normas de la American Speech-Language-Hearing Association (ASHA) (145) . Para el diagnóstico audiométrico realizaron mediciones de tonos puros de conducción aérea a 250, 500, 1000, 2000, 3000, 4000, además de medidas para tonos puros de conducción ósea desde 250 a 4000 Hz. Se efectuó enmascaramiento en los casos necesarios. Se efectuó enmascaramiento en los casos necesarios.

Equipamiento y entorno del test.

1. Calibración y audiómetro:

Los parámetros específicos para la calibración de los audiómetros son estandarizados y revisados por la American National Standard Institute (ANSI), Acoustical Society of America (ASA) y por la Internacional Standard

Organization (ISO). Las audiometrías de conducción aérea y ósea se efectuaron con un audiómetro y transductor compatible con las especificaciones aplicables ISO 389/ ANSI S3.6-2004 (American National Standards Institute, 2004). Se realizó una calibración electroacústica cada año. Hemos utilizado un audiómetro clínico modelo Interacoustics A/S AC40 con unos auriculares TDH 39 (Calibración vía aérea Norma ISO 389 / ANSI S3.6-1996) y un conductor vía ósea Radioear B71 (Calibración vía ósea ISO 7566 / ANSI S3.43- 1992).

2. Transductores:

Para la audiometría de tonos puros se han utilizado diferentes tipos de transductores(cascos y vibradores óseos) según la técnica utilizada. Los cascos son apropiados para señales sonoras desde 125 a 8000Hz.

Los vibradores de vía ósea se ajustan a las normas ISO 7566/ ANSI S3.13-1987.

3. Entorno:

El entorno cumple las especificaciones detalladas en los “Niveles máximos de ruido permitidos para las habitaciones de audiometría ANSI S3.1-1999”. La confirmación de un entorno aceptable se revisa anualmente.

Procedimiento

Realizamos un procedimiento estándar de audiometría de tonos puros.

Duración de los tonos: se ha aplicado un estímulo de una duración de 1 ó 2 segundos.

Intervalo entre tonos: el intervalo entre sucesivos tonos es variable pero no es menor que la duración del tono de la prueba (1 ó 2 segundos).

Resultados de audición: los resultados se definen como el nivel de decibelios más bajo audible. El nivel mínimo de respuestas necesario para determinar el

umbral de audición son dos respuestas de entre tres presentaciones a un mismo volumen.

3.4.1.7 Estudios complementarios.

Cuando se consideró necesario, por ejemplo en hipoacusias con componente transmisivo, se realizó una impedanciometría. En los casos que interesó valorar el reclutamiento se hizo a través de un test de S.I.S.I.

3.4.2. VARIABLES.

De las variables recogidas se analizaron y utilizaron para el desarrollo de esta tesis las siguientes:

- Administrativas: Número de historia clínica, sexo, fecha de nacimiento, fecha inicio de la enfermedad, nombre y apellidos.
- Clínicas:
 - Fecha primera crisis de vértigo, fecha inicio hipoacusia y fecha inicio acúfeno para cada oído por separado
 - Fecha primera visita en el servicio de ORL y tiempo de seguimiento
 - Número de crisis de vértigo en los últimos 6 meses, intensidad de estas y grado de incapacidad del paciente.
 - Tipo y fecha de diferentes tratamiento quirúrgicos recibidos.
 - Enfermedades asociadas: Dislipemia, diabetes, migraña, hipertensión arterial.

- Existencia de crisis de Tumarkin
- Resultados auditivos según ATL para las frecuencias 250, 500, 1000, 2000 y 4000 Hz.

2.4.2.1. Aspectos éticos.

Los datos de identificación personal se han mantenido anónimos para la protección de datos.

En la primera visita al servicio y previa introducción de los datos en el Programa MEN cada paciente dio su aprobación y consentimiento verbal.

El proyecto de tesis fue previamente valorado por el comité ético del INCLIVA-Hospital Clínico Universitario de Valencia aprobándose sus aspectos metodológicos y éticos.

3.4.3. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS.

Análisis univariante.

Se trata de un estudio descriptivo y explorador, por lo que el análisis estadístico se centró en la descripción de las diferentes variables recogidas. Se estimaron los estadísticos descriptivos adecuados a la naturaleza de cada variable:

- Variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media o mediana, según la distribución de la variable) y de dispersión (desviación estándar o intervalo intercuartílico).
- Variables cualitativas: tabulación de las frecuencias absolutas y relativas de cada variable.

Para describir los tiempos de evolución se utilizaron representaciones gráficas de “supervivencia” que permiten conocer no solo el tiempo mediano para alcanzar un determinado evento (primera consulta, por ejemplo) sino tener una idea global de la evolución temporal.

Análisis bivariante.

La relación entre variables se analizó mediante estadísticos de contraste: pruebas de Ji cuadrado para relacionar variables categóricas, de correlación para variables cuantitativas y de comparación de medias (t de Student, Análisis de la varianza, ANOVA o sus equivalentes no paramétricos: U de Mann Whitney y H de Kruskall Wallis).

Evolución temporal de las crisis de vértigo.

La modelización de la evolución de las crisis a largo del tiempo se llevó a cabo calculando la tasa de incidencia en cada periodo de revisión (nº de crisis ocurridas / tiempo transcurrido desde la última visita a la visita actual). Para representar gráficamente la evolución se escogió el punto medio de calendario entre revisiones, asignándose para este punto la tasa de incidencia del periodo. Se representan estas tasas en relación a los años de evolución de la enfermedad. Con el mismo fin, también se calculó el promedio de crisis padecidas en cada año de seguimiento con el fin de reflejar esta evolución de un modo más similar a la práctica clínica habitual. Solamente se contabilizan los datos recogidos en el periodo de seguimiento en las consultas de ORL por lo que el

número de pacientes que contribuyen con datos a cada tiempo de evolución es desigual.

No se han computado aquellas revisiones realizadas después de una intervención quirúrgica debido a que supone un cambio radical en la evolución natural de la enfermedad. En aquellos pacientes con más de una intervención se dejaron de computar las revisiones a partir de la primera.

Para evaluar el riesgo de pasar de ser un caso unilateral a uno bilateral (metacrónico), se llevó a cabo un diseño de casos y controles anidados en una cohorte. El análisis de los factores de riesgo que pudieron influir en el tiempo transcurrido se modelizó mediante regresión logística condicional, utilizando la odds ratio (OR) como medida de asociación.

Se acompañan las estimaciones de su correspondiente intervalo de confianza del 95%. En todos los contrastes empleamos como nivel de significación estadística una $p < 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico *SPSS®* v. 22 salvo para la regresión logística condicional que se realizó con el programa *Stata* v.14.0.

4. RESULTADOS

4.1. Resultados de todo el grupo estudiado (n 410).

4.1.1. Descriptivos generales.

Durante el periodo de estudio se reclutaron 410 pacientes, 227 hombres (55,4%) y 183 mujeres. 376 de los pacientes correspondieron a pacientes del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, mientras que los 34 restantes eran del Hospital Clínico Universitario de Valencia. La edad media a la que apareció la primera crisis de vértigo fue de 45,9 años (DE 13,4 años; rango de 9,4 a 79,3 años) (Figura 10).

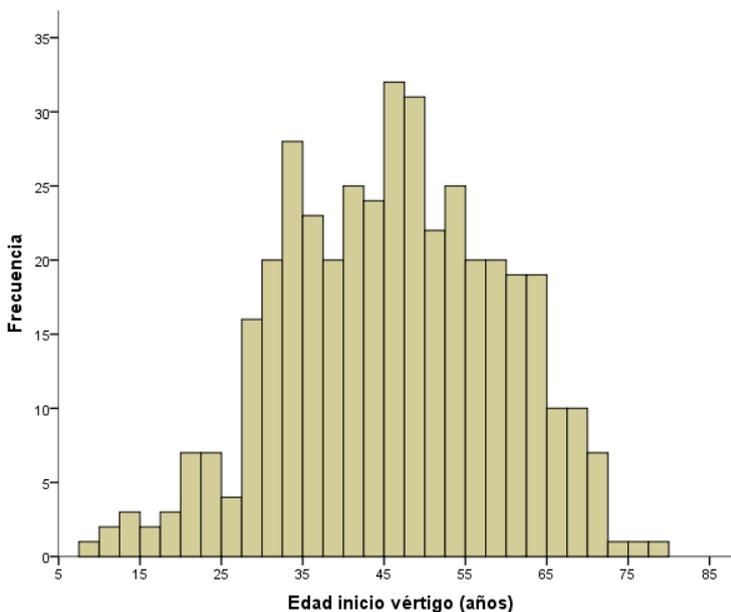


Figura 10 . Histograma de la edad en la que se inició el vértigo.

La edad promedio en la primera visita fue de 49,6 años (DE 12,7; rango de 11,6 a 79,13 años). Con una distribución más homogénea que la edad de inicio del vértigo (Figura 11).

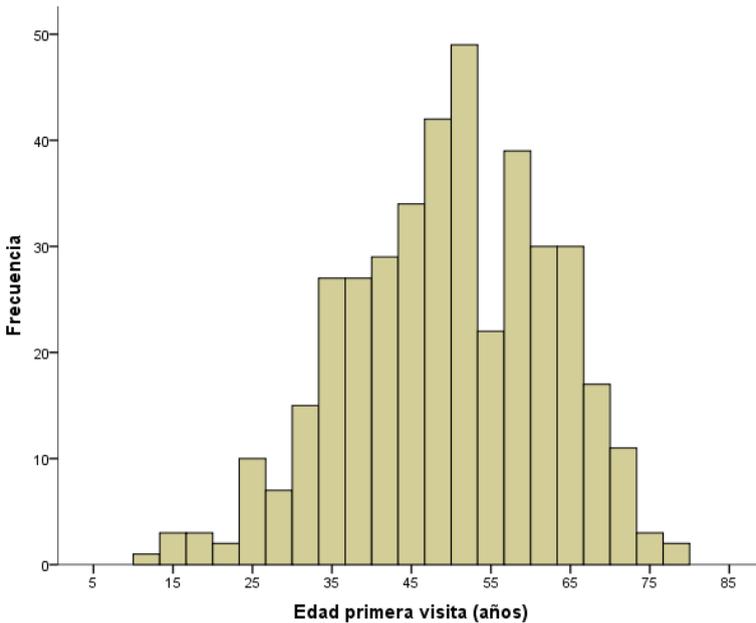


Figura 11. Histograma de la edad en la que se realizó la primera consulta.

De los 410 casos, 327 fueron pacientes con afectación unilateral (80%), 159 en el oído derecho (48,6%) y 168 en el oído izquierdo (51,4%), 59 fueron bilaterales (14,4%) y en 24 casos (5,6%) no se pudo confirmar la uni o bilateralidad.

4.1.2. Factores de comorbilidad.

La comorbilidad de los pacientes fue baja, siendo la hipertensión arterial la patología acompañante más frecuente (Tabla 5)

Tabla 5 . Comorbilidad asociada a la enfermedad de Ménière

	N	%
Hipertensión arterial	76	18,5
Dislipemia	57	13,9
Diabetes mellitus	27	6,6
Migrañas	23	5,6

4.1.3. Crisis de Tumarkin.

50 de los pacientes (12,2%) refirieron haber presentado en algún momento de su enfermedad crisis de Tumarkin.

4.1.4. Cronograma de los síntomas.

El inicio sintomático más frecuente fue la triada de vértigo, acúfenos e hipoacusia, que se observó en un tercio de los casos. Los inicios monosintomáticos afectaron a otro tercio de pacientes (36,9%) predominando el vértigo aislado. El resto corresponde a casos que debutaron con dos síntomas al mismo tiempo (Tabla 6).

Tabla 6. Sintomatología de inicio referido por el paciente (n 399)

	N	%
Vértigo + Acúfenos + Hipoacusia	135	33,8
Acúfenos + Hipoacusia	81	20,3
Vértigo + acufenos	24	6,0
Vértigo + hipoacusia	12	3,0
Vértigo aislado	80	20,1
Hipoacusia aislada	39	9,8
Acúfenos aislados	28	7,0

El tiempo en que los pacientes completaron la tríada sintomática desde la aparición del primer síntoma fue muy heterogéneo con un valor mediano de 762 días (IQR 328 a 2314 días).

Los inicios monosintomáticos fueron los que más tiempo tardaron en completar la tríada, salvo la diada de vértigo y acúfenos que fue la que presentó una mayor dilación en hacerlo (Tabla 7; Figura 12)

Tabla 7. Descriptivos del tiempo en completarse la tríada sintomática de la enfermedad de Ménière

Síntomas de inicio	Percentil 25	Mediana	Percentil 75
Vértigo + acufenos	359	1044	1933
Vértigo aislado	295	956	2624
Acúfenos aislados	391	837	2433
Hipoacusia aislada	341	762	2838
Acúfenos + Hipoacusia	334	576	2118
Vértigo + hipoacusia	204	338	1461

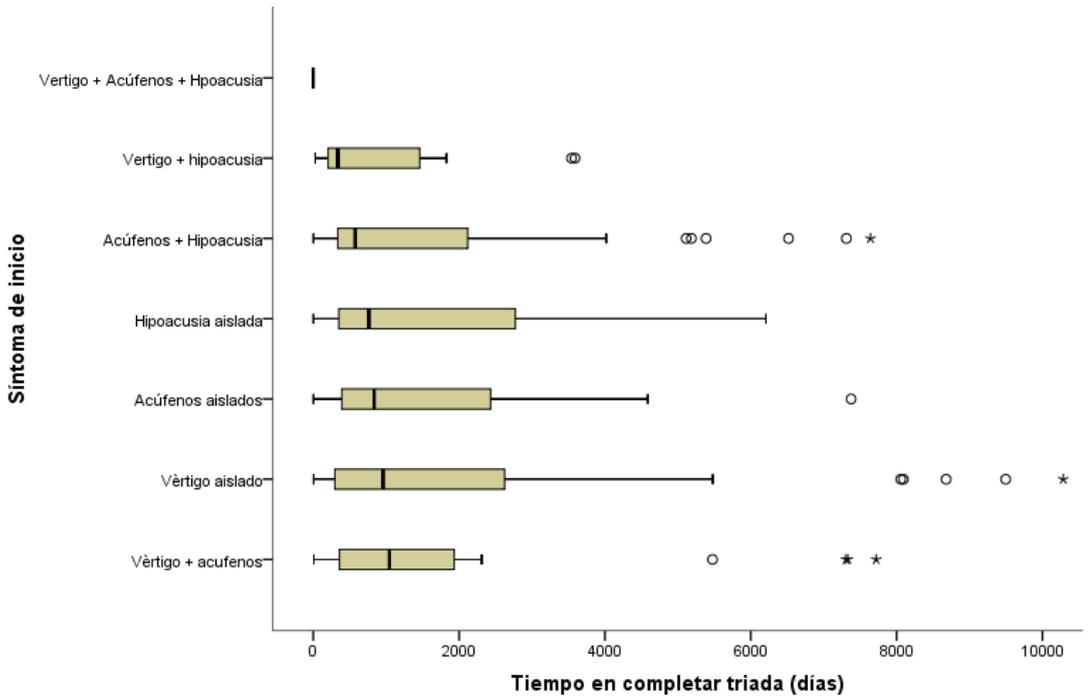


Figura 12 . Diagrama de cajas y bigotes del tiempo en completarse la tríada sintomática de la enfermedad de Ménière según la sintomatología de inicio.

4.1.5. Grado de incapacidad

En 171 pacientes se pudo valorar el grado de incapacidad de las crisis vertiginosas al final del seguimiento de la enfermedad. En la gran mayoría de casos se percibió algún grado de afectación, generalmente leve (Tabla 8).

Tabla 8: Grado de incapacidad funcional referido por los pacientes al final del seguimiento.

	N	%	% acumulado
El vértigo no repercute en mi actividad diaria.	21	12,3	12,3
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento. Luego reanudo el trabajo.	77	45,0	57,3
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento y luego reanudo, más me obliga a cambiar planes.	31	18,1	75,4
Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.	33	19,3	94,7
Me impide trabajar, conducir, etc... Estoy incapacitado.	7	4,1	98,8
Baja laboral de al menos 1 año	2	1,2	100,0

4.2. Resultados de pacientes con EM unilateral (n: 327).

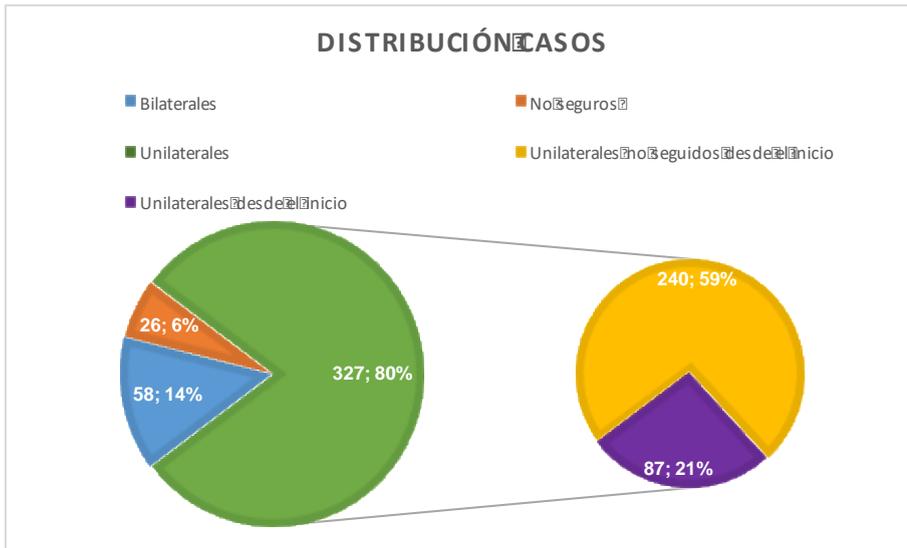


Figura 13: Proporción y número de casos de la muestra estudiada

4.2.1. Descriptivos generales.

Se identificaron 327 casos unilaterales, con un tiempo de seguimiento medio de 8,2 años (rango de un día a 39,4 años). La distribución por género y edad fue de 175 varones (53,5%) y 152 mujeres (46,5%), con una edad media en el momento de la primera visita de 49,8 años (DE 13,0 años; rango de 14 a 79 años) (Figura 14).

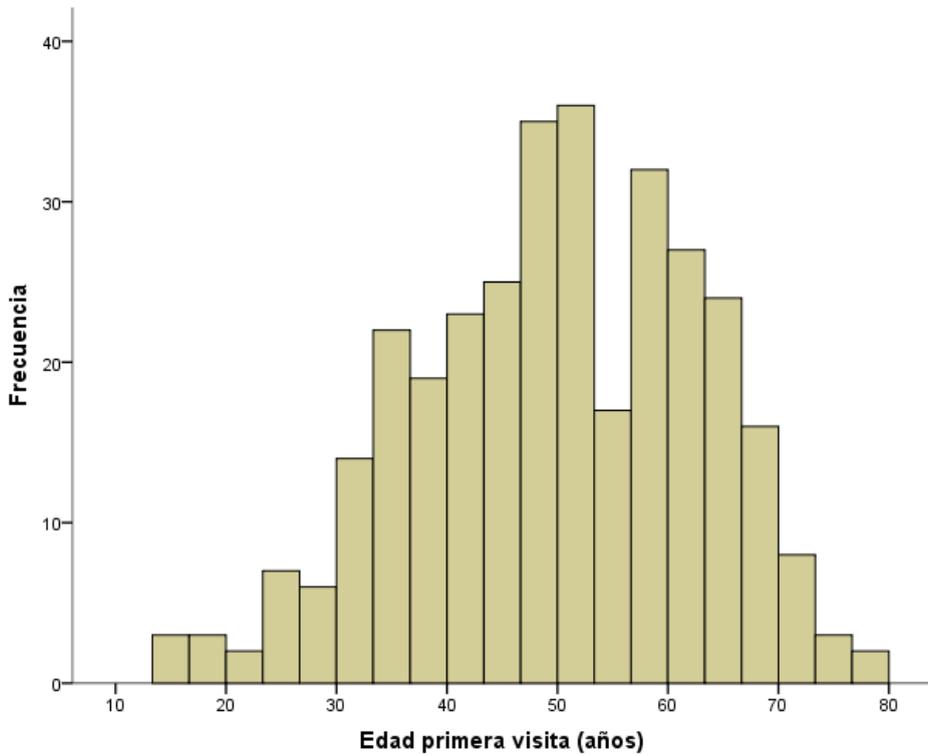


Figura 14 . Histograma de edades en la primera visita de los casos unilaterales

La edad media de inicio de la sintomatología fue de 46,7 años (DE 13,6; rango de 9 a 79 años) (Figura 15).

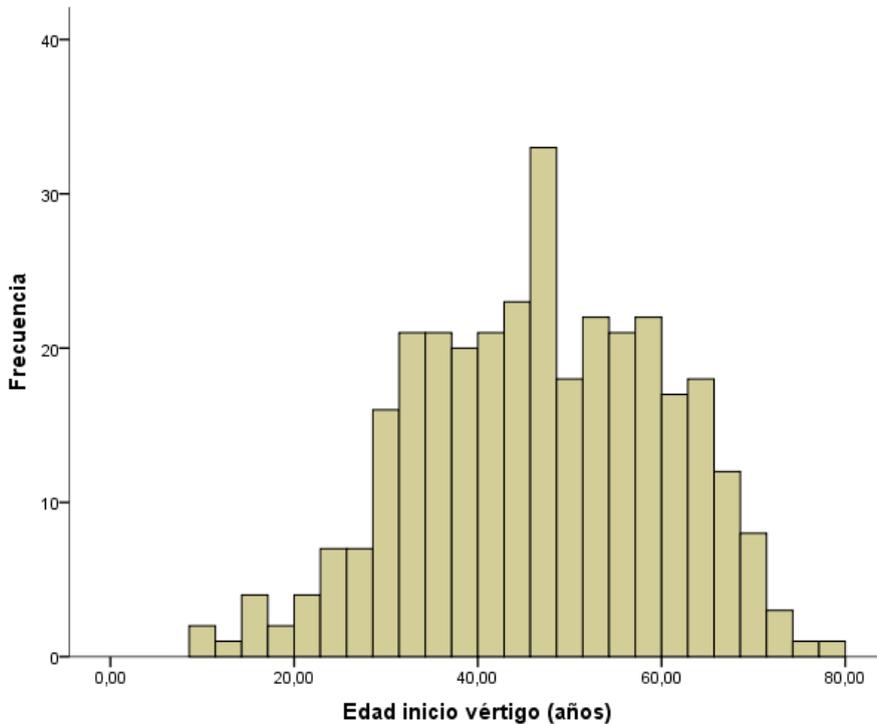


Figura 15. Histograma de edad de aparición de la primera crisis de vértigo en los casos unilaterales.

Los pacientes se demoraron una mediana de 524 días (rango de un día a 29,5 años), desde la aparición del primer síntoma hasta la primera consulta en otorrinolaringología.

4.2.2. Factores de comorbilidad.

Uno de cada cinco casos sufría hipertensión arterial, siendo esta la patología acompañante más frecuente (Tabla 9).

Tabla 9. Comorbilidad asociada a la enfermedad de Ménière

	N	%
Hipertensión arterial	64	19,6
Dislipemia	52	15,9
Diabetes mellitus	24	7,3
Migrañas	17	5,2

4.2.3. Crisis de Tumarkin.

Las crisis de Tumarkin se presentaron en 40 pacientes (12,2%).

4.2.4. Cirugía.

El 22% de los pacientes (72 pacientes) en algún momento de su evolución recibieron un tratamiento quirúrgico y/o ablativo, sin diferencias entre el lado de afectación, siendo la proporción de pacientes intervenidos con EM en el oído izquierdo y derecho exactamente igual (50%). En estos pacientes se realizaron un total de 109 intervenciones:

- 23 descompresiones del saco endolímfático a 22 pacientes, en un caso se revisó la intervención.
- 58 laberintectomías químicas a 38 pacientes, requiriendo de un promedio de 1,5 inyecciones de gentamicina intratimpánica (rango 1-5) para conseguir el control de las crisis vertiginosas.
- 14 laberintectomías quirúrgicas.
- 11 neurectomías vestibulares.
- A tres pacientes se les realizó una implantación coclear. Solo uno de ellos había sido tratado en ese mismo oído con gentamicina intratimpánica previamente.

4.2.5. Grado de incapacidad

El 19,6% de las crisis que refirió cada paciente fueron consideradas moderada/grave de acuerdo al grado de incapacidad funcional a lo largo de toda la evolución de la enfermedad. La evolución de la frecuencia relativa de crisis con grado de incapacidad moderada/grave según el año de evolución de la enfermedad muestra un descenso marcado en los primeros cinco años de evolución (Figura 16).

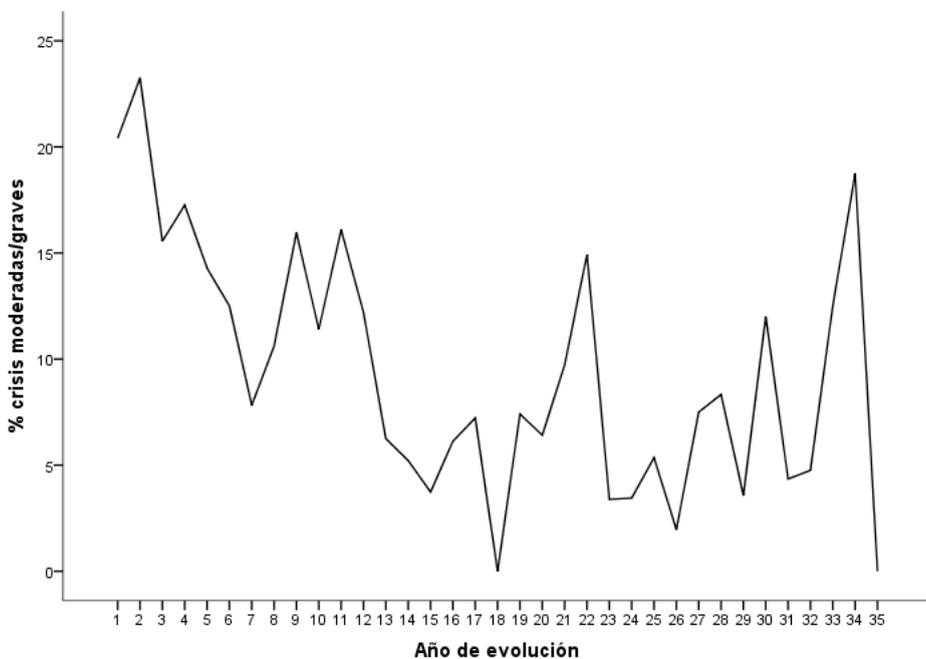


Figura 16. Evolución de la frecuencia relativa de crisis con grado de incapacidad moderado/grave a lo largo de los años.

Del mismo modo, el índice vertiginoso mostró una tendencia hacia la estabilización a lo largo de los años (Figura 17).

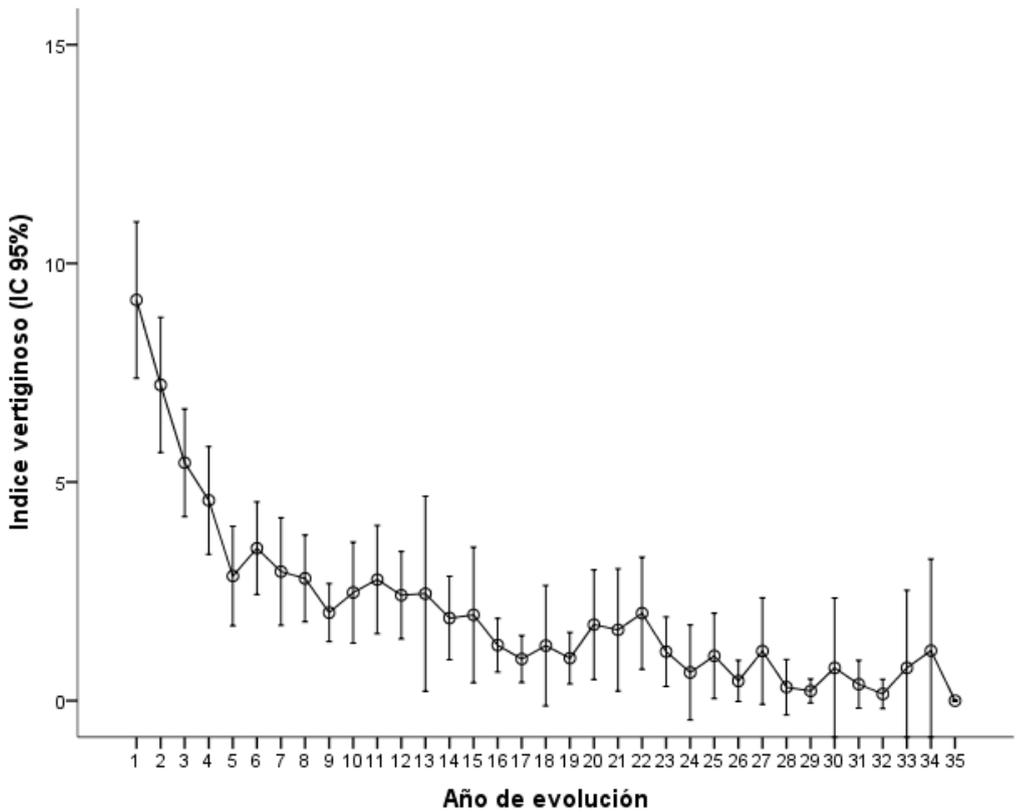


Figura 17. Evolución del índice vertiginoso relativo a lo largo de los años de evolución de la enfermedad.

La mitad de los pacientes refirieron un grado de incapacidad nulo o leve al final del seguimiento (Tabla 10).

Tabla 10. Grado de incapacidad referido por cada paciente, al final del seguimiento de la enfermedad.

	N	%	% acumulado
El vértigo no repercute en mi actividad diaria.	16	11,2	11,2
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento. Luego reanudo el trabajo.	69	48,3	59,4
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento y luego reanudo, más me obliga a cambiar planes.	26	18,2	77,6
Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.	26	18,2	95,8
Me impide trabajar, conducir, etc... Estoy incapacitado.	5	3,5	99,3
Baja laboral de al menos 1 año	1	0,7	100

4.2.6. Cronograma de los síntomas.

La sintomatología de inicio fue muy similar a la descrita para toda la cohorte de estudio, con un predominio de inicio como triada (Tabla 11). En general, el inicio monosistomático se produjo en el 36,8% de los pacientes, con dos síntomas en el 29,1% y con la tríada el 34,1%.

Tabla 11. Sintomatología de inicio referida por el paciente (n 399)

	N	%
Vértigo + Acúfenos + Hipoacusia	110	34,1
Acúfenos + Hipoacusia	66	20,4
Vértigo aislado	61	18,9
Hipoacusia aislada	33	10,2
Acúfenos aislados	25	7,7
Vértigo + acufenos	17	5,3
Vértigo + hipoacusia	11	3,4

El tiempo en que los pacientes completaron la triada de sintomática, desde la aparición del primer síntoma, fue muy heterogéneo con un valor mediano de 640 días (IQR 469 a 811 días) (Figura 18).

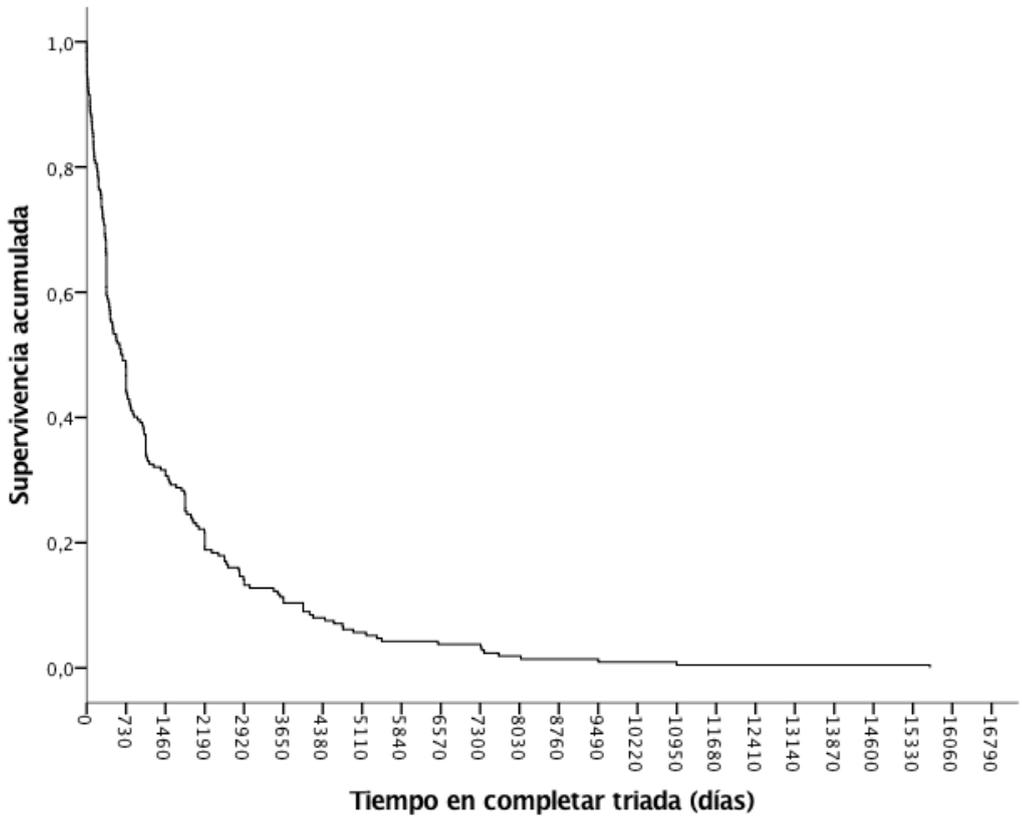


Figura 18. Representación del tiempo transcurrido entre el primer o los primeros síntomas unidos hasta completar la tríada sintomática

Los inicios monosintomáticos, más frecuentemente el vértigo aislado, fueron los que más tiempo tardaron en completar la tríada; la hipoacusia asociada a acúfenos fue la que más precoz (Tabla 12).

Tabla 12. Promedio y percentiles del tiempo en días hasta completar la tríada según el síntoma de debut

Síntomas de inicio	Percentil	Median	Percentil
	25	a	75
Vértigo aislado	202	640	1892
Vértigo + acúfenos	321	876	1374
Acúfenos aislados	365	814	2077
Hipoacusia aislada	357	762	2560
Vértigo + hipoacusia	201	311	1096
Acúfenos + Hipoacusia	224	367	1816

4.2.7. Evolución de las crisis de vértigo.

La incidencia de crisis anuales durante los 10 primeros años de seguimiento presentó un valor máximo el primer año de seguimiento (7,56 crisis/año), con un descenso el segundo año y una estabilización progresiva el resto de años (Tabla 13 y Figura 19).

Tabla 13. Incidencia media en cada año de seguimiento de la enfermedad, reflejado como número de crisis/año. I: Incidencia ; DT: Desviación típica

	I año 1	I año 2	I año 3	I año 4	I año 5	I año 6	I año 7	I año 8	I año 9	I año 10
Media	7,57	4,36	2,94	2,94	2,1	1,70	1,26	1,31	0,70	1,37
DT	13,68	7,44	5,47	5,47	6,94	3,73	2,78	3,37	1,81	3,76

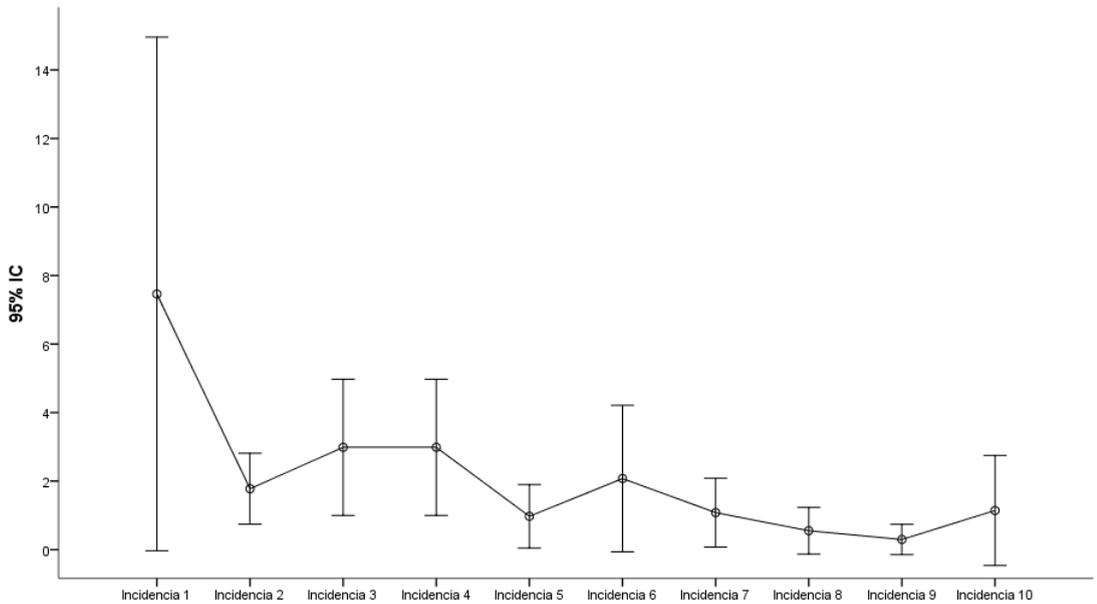


Figura 19. Incidencia promedio según año de seguimiento de la enfermedad en los primeros 10 años de seguimiento.

El número de crisis anuales promedio reflejó una evolución similar a la reflejada por las incidencias anuales. En este caso se muestra más marcadamente el mayor número de crisis anuales los primeros cuatro años de seguimiento (Tabla 14 y Figura 20).

Tabla 14. Promedio del sumatorio de crisis anuales, de cada paciente en los 10 primeros años de evolución

	Crisis año 1	Crisis año 2	Crisis año 3	Crisis año 4	Crisis año 5	Crisis año 6	Crisis año 7	Crisis año 8	Crisis año 9	Crisis año 10
Media	6,10	4,00	2,89	2,89	1,87	1,44	1,09	1,29	0,60	1,42
Desviación típica	6,86	5,7	5,3	5,33	6,67	3,15	2,42	3,34	1,69	3,79

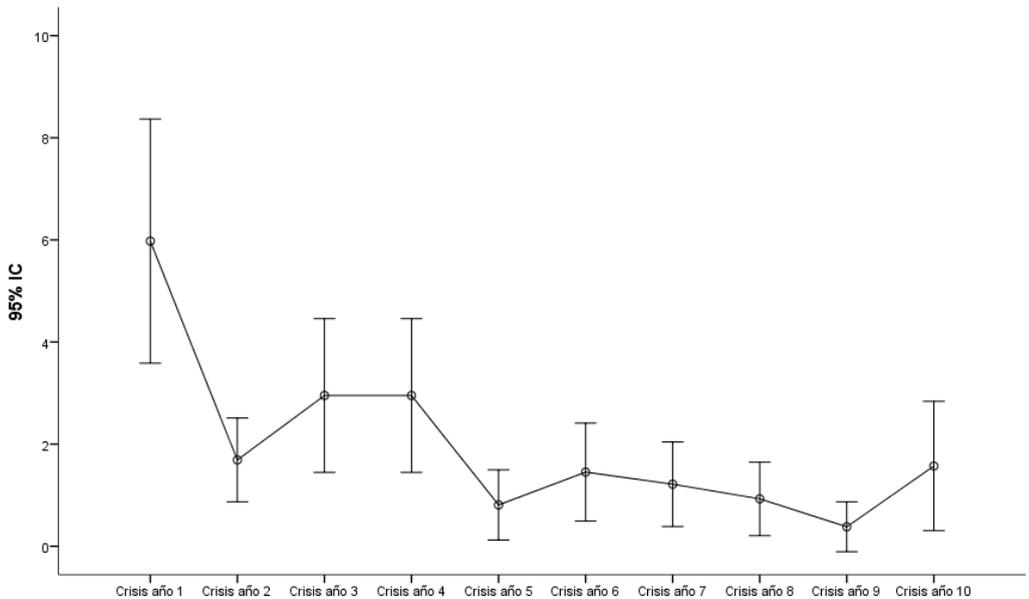


Figura 20. Número de crisis promedio, según año de seguimiento de la enfermedad, en los primeros 10 años de seguimiento.

En las siguientes gráficas se visualiza la evolución de la enfermedad más allá de los 10 años, presentando algunos casos un seguimiento de hasta 30 años. Con el paso de los años se reduce progresivamente la incidencia de crisis de vértigo hasta valores cercanos al 0. Esta reducción progresiva se visualiza mejor al analizar la incidencia de crisis por quinquenio (Figura 21 y 22).

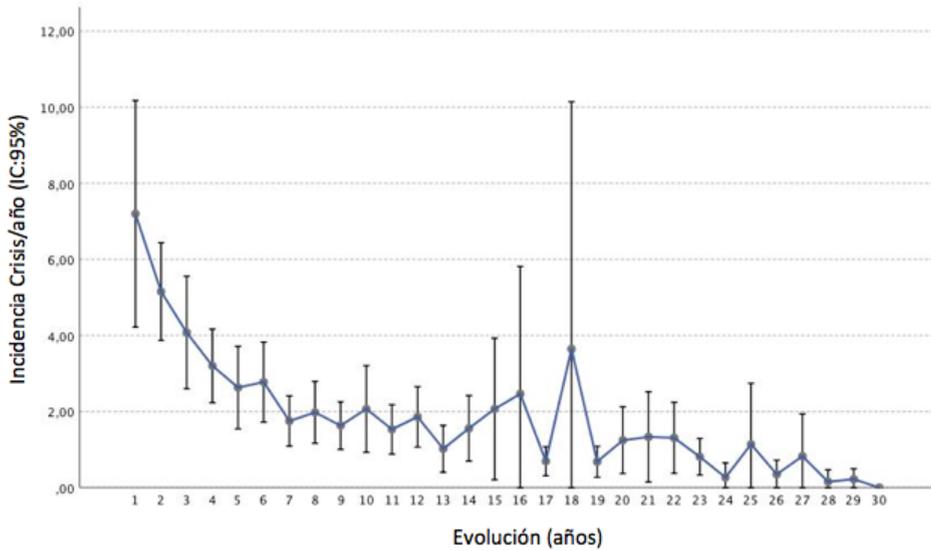


Figura 21. Incidencia promedio según año de seguimiento de la enfermedad.

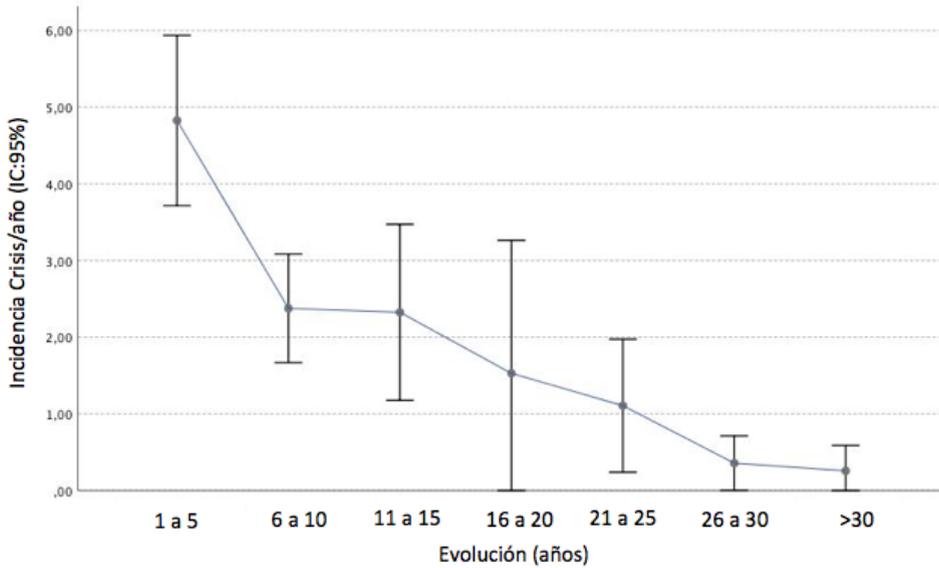


Figura 22. Incidencia promedio según quinquenio de seguimiento de la enfermedad.

4.2.8. *Evolución de la audición.*

Los resultados auditivos promedio al inicio del seguimiento mostraron una pérdida auditiva de grado moderado, más marcada en las frecuencias graves. Esta pérdida evolucionó a una pérdida de grado severo al final del seguimiento, manteniéndose el desequilibrio entre agudos y graves a favor de las frecuencias graves (Figura 23 y Tablas 15 y 16).

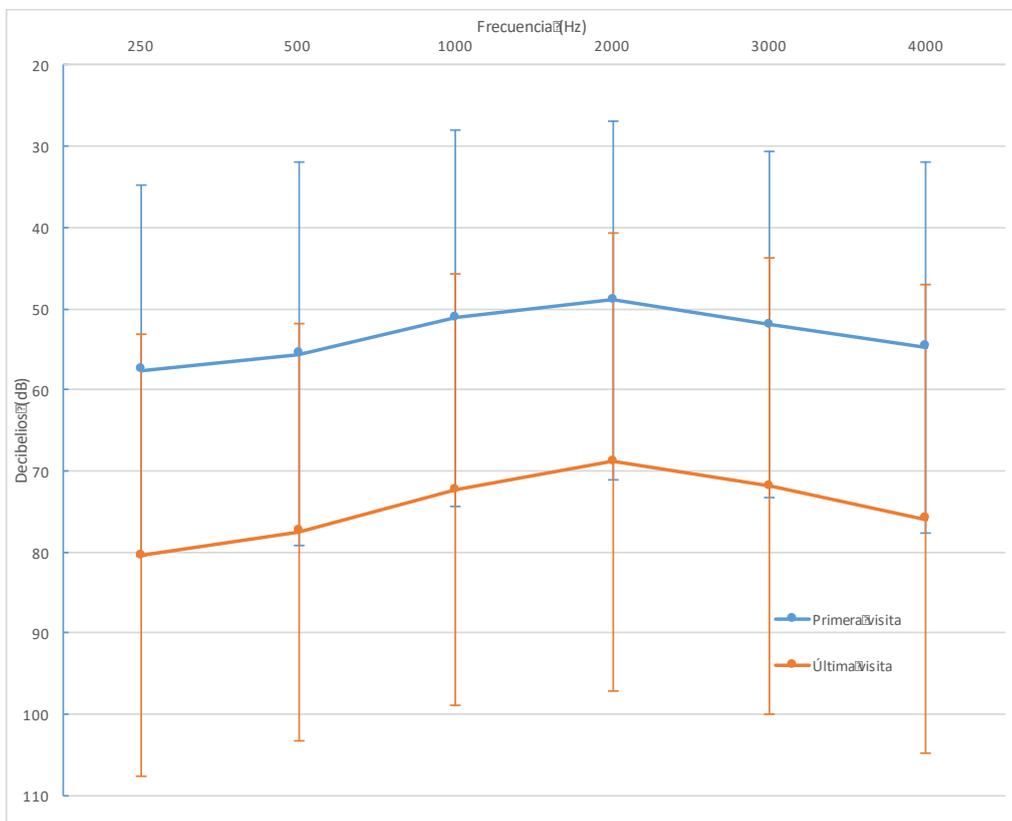


Figura 23. Audiometría tonal liminar donde se representan los valores auditivos promedios de los pacientes al inicio y al final del seguimiento.

Tabla 15. Valores auditivos promedio en Decibelios (dB) por frecuencias al inicio del seguimiento de la enfermedad.

Audiometría primera visita					
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
250 Hz	57,61	22,81	41,25	60	70
500 Hz	55,62	23,63	40	57,5	70
1000 Hz	51,19	23,27	35	55	65
2000 Hz	49,01	21,99	35	50	60
3000 Hz	52,01	21,32	40	55	65
4000 Hz	54,8	22,93	40	55	70

Tabla 16. Valores auditivos promedio en Decibelios (dB) por frecuencias al final del seguimiento de la enfermedad.

Audiometría última visita					
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
250 Hz	80,43	27,22	60	75	90
500 Hz	77,52	25,67	60	75	90
1000 Hz	72,35	26,55	60	70	85
2000 Hz	68,89	28,27	50	65	80
3000 Hz	71,88	28,07	55	70	85
4000 Hz	75,94	28,83	60	75	90

La pérdida promedio por frecuencia muestra una pérdida similar entre todas las frecuencias auditivas ($p > 0,05$) (Tablas 17 y 18).

Tabla 17. Pérdida promedio en decibelios (dB) por frecuencias.

Pérdida		
	Media	Desviación típica
250 Hz	22,824	24,504
500 Hz	21,898	23,459
1000 Hz	21,157	23,445
2000 Hz	19,877	24,323
3000 Hz	19,877	23,089
4000 Hz	21,142	22,795

Tabla 18. Pérdidas auditivas promedio para todas las frecuencias, frecuencias graves (250, 500 y 1000 Hz) y frecuencias agudas (2000, 3000, 4000 Hz).

	Media	Mediana	Desviación típica
Pérdida pantonal	21,13	15,83	21,83
Pérdida 25, 500, 1000 Hz	21,96	16,67	23,01
Pérdida 2000, 3000 y 4000 Hz	20,30	13,33	22,77

4.3. Resultados de pacientes con EM unilateral seguidos desde el inicio de la enfermedad (n:87).

4.3.1. Descriptivos generales.

Se seleccionaron 87 pacientes que fueron seguidos desde el inicio de la enfermedad, 49 hombres (56,3%) y 38 mujeres (43,7%). La media de edad en la primera visita fue de 48,2 (rango de 14,5 a 74 años). En todos los pacientes el tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma y la primera visita en otorrinolaringología fue inferior a 365 días, con una media de 160 días (rango de 1 a 365 días).

El tiempo mediano de seguimiento fue de 10 años (rango de 2,3 a 32,2 años) (Figura 24). El 75% de los pacientes presento un seguimiento de al menos 5,7 años.

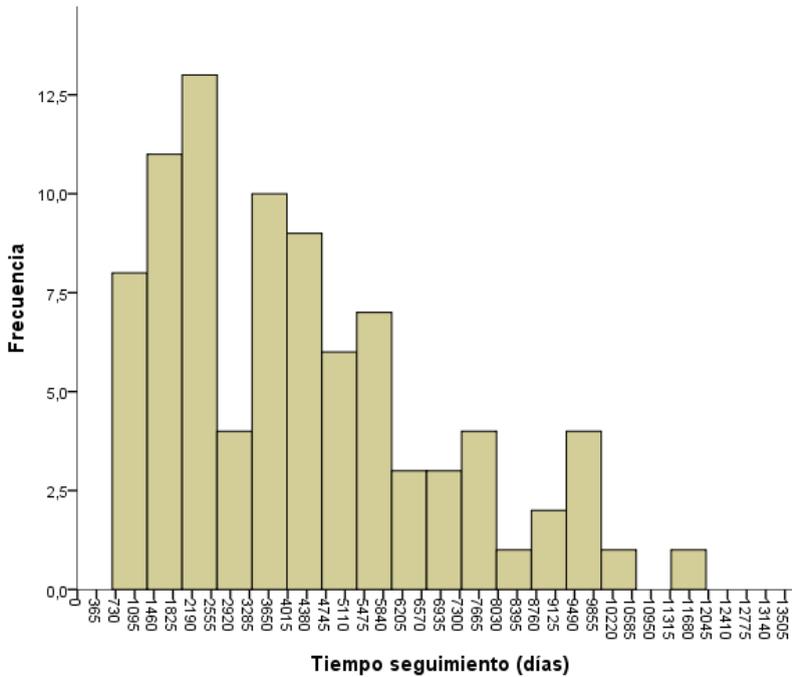


Figura 24. Frecuencia de pacientes seguidos cada año de la evolución de la enfermedad

4.3.2. Factores de comorbilidad.

La hipertensión arterial fue el factor de comorbilidad más frecuentemente asociado (Tabla 19).

Tabla 19. Comorbilidad asociada a la enfermedad de Ménière

	N	%
Hipertensión arterial	21	24,1
Dislipemia	15	17,2
Diabetes mellitus	9	10,3
Migrañas	2	2,3

4.3.3. Crisis de Tumarkin.

Sólo 11 de estos pacientes (12,6%) refirieron padecer crisis de Tumarkin en algún momento de su seguimiento.

4.3.4. Cronograma de los síntomas.

La tríada sintomática clásica fue el inicio sintomático más frecuente (27,9%), seguido de la asociación de acúfenos e hipoacusia (20,9%), no obstante si se considera el número de síntomas iniciales, el inicio monosintomático fue el más frecuente (41,9%), seguido de los bisintomáticos (30,2%) y la tríada (27,9%) (Tabla 20).

Tabla 20. Sintomatología de inicio referida por el paciente.

	N	%
Vértigo + Acúfenos + Hipoacusia	24	27,9
Acúfenos + Hipoacusia	18	20,9
Vértigo aislado	15	17,4
Hipoacusia aislada	15	17,4
Acúfenos aislados	6	7,0
Vértigo + acufenos	6	7,0
Vértigo + hipoacusia	2	2,3

El tiempo en que los pacientes completaron la tríada sintomática desde la aparición del primer síntoma fue muy heterogéneo con un valor mediano de 613 días (IQR 214 a 1012 días) (Figura 25).

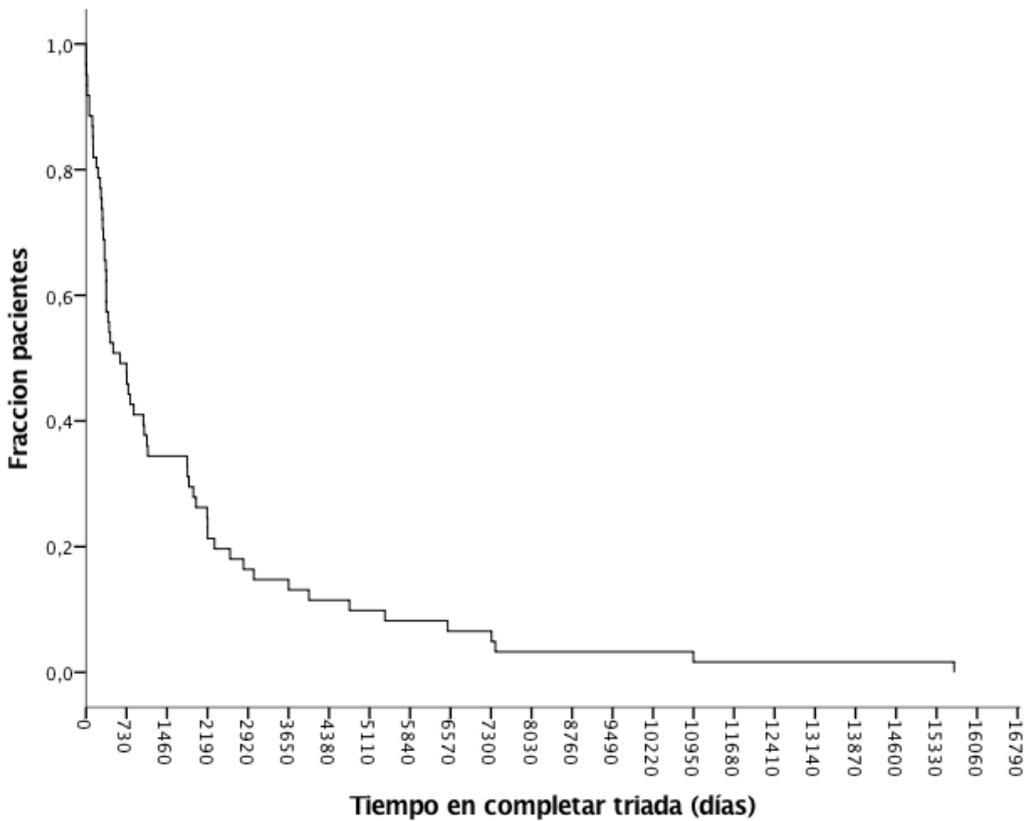


Figura 25. Representación del tiempo transcurrido entre el primer o los primeros síntomas unidos hasta completar la tríada sintomática para los pacientes controlados desde el inicio de la enfermedad.

Los pacientes que presentaron crisis de vértigo aisladas fueron los que más precozmente completaron la tríada sintomática, mientras que aquellos que presentaron una hipoacusia inicialmente o acúfenos asociados a hipoacusia, fueron los que más se demoraron en completarla (Tabla 21).

Tabla 21. Descriptivos del tiempo en días en completarse la tríada sintomática de la enfermedad de Ménière para los pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad.

Síntomas de inicio	Percentil 25	Median a	Percentil 75
Hipoacusia aislada	357	2191	4017
Acúfenos + Hipoacusia	365	1438	2192
Acúfenos aislados	363	607	859
Vértigo + acufenos	255	444	1100
Vértigo + hipoacusia	311	338	365
Vértigo aislado	122	244	613

4.3.5. Grado de incapacidad

La frecuencia media de crisis consideradas como de carácter moderadas/graves a lo largo del seguimiento fue de 11,2%.

Al final del seguimiento la mayoría de los pacientes (88,9%) refirieron un grado de discapacidad de carácter leve en la mayoría de sus crisis (Tabla 22).

Tabla 22. Grado de discapacidad referido por los pacientes al final del seguimiento.

	N	%	% acumulado
El vértigo no repercute en mi actividad diaria.	5	13,9	13,9
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento. Luego reanudo el trabajo.	17	47,2	61,1
El vértigo obliga a parar mi actividad durante un momento y luego reanudo, más me obliga a cambiar planes.	10	27,8	88,9
Para que mi vida no cambie debo realizar algún esfuerzo.	4	4,6	100
Me impide trabajar, conducir, etc... estoy incapacitado.	0	0	
Baja laboral de al menos 1 año	0	0	

4.3.6. Evolución de la audición.

Del mismo modo que ocurre en el total de pacientes con EM los resultados auditivos promedio al inicio del seguimiento mostraron una pérdida auditiva de grado moderado, más marcada en las frecuencias graves, que evolucionó a una pérdida de grado severo al final del seguimiento. No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las pérdidas auditivas por frecuencias (Figura 26, Tablas 23-26).

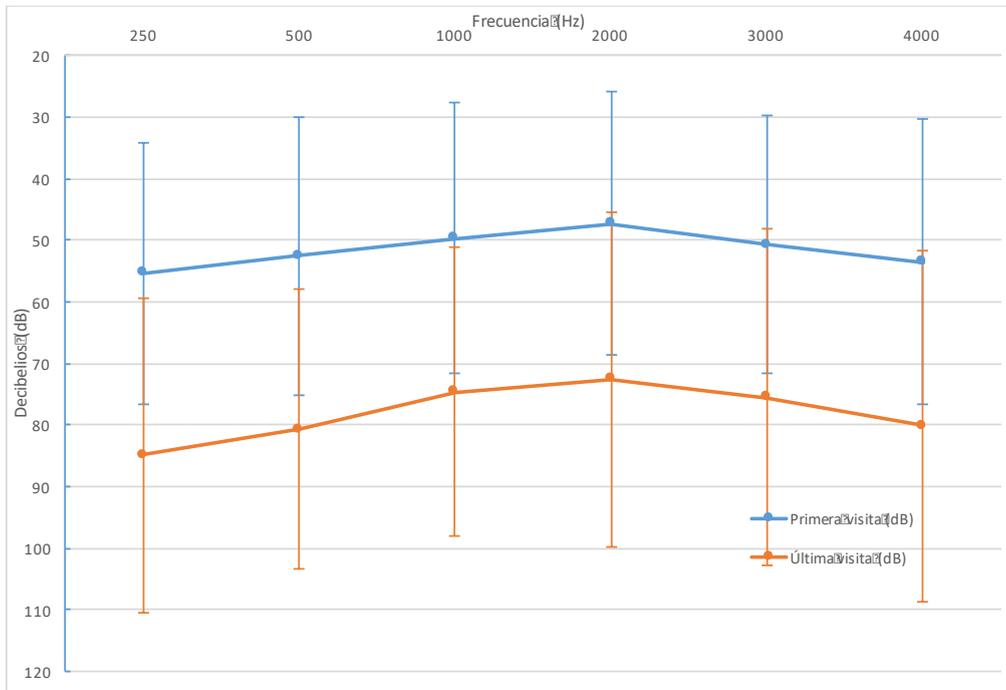


Figura 26. Audiometría tonal liminar donde se representan los valores auditivos promedio de los pacientes seguidos desde el inicio del enfermedad, al inicio y al final del seguimiento.

Tabla 23. Valores auditivos promedio en decibelios (dB) por frecuencias al inicio del seguimiento de la enfermedad.

Audiometría primera visita					
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
250 Hz	55,4	21,3	40	60	70
500 Hz	52,6	22,6	35	55	70
1000 Hz	49,7	22	30	50	65
2000 Hz	47,4	21,3	30	50	60
3000 Hz	50,7	20,9	35	50	65
4000 Hz	53,5	23,1	40	50	70

Tabla 24. Valores auditivos promedio en Decibelios(dB) por frecuencias al final del seguimiento de la enfermedad.

Audiometría última visita					
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
250 Hz	84,9	25,4	70	80	95
500 Hz	80,7	22,8	65	80	95
1000 Hz	74,7	23,5	60	70	85
2000 Hz	72,6	27,1	55	70	85
3000 Hz	75,5	27,3	60	70	95
4000 Hz	80,1	28,5	60	75	95

Tabla 25. Pérdida promedio en decibelios(dB) por frecuencias.

Pérdida		
	Media	Desviación típica
250 Hz	29,5	26,9
500 Hz	28,1	24,6
1000 Hz	24,9	25,2
2000 Hz	25,3	26,7
3000 Hz	24,8	24,5
4000 Hz	26,7	22,8

Tabla 26. Pérdidas auditivas promedio para todas las frecuencias, frecuencias graves (250,500 y 1000 Hz) y frecuencias agudas (2000, 3000, 4000 Hz).

	Media	Mediana	Desviación típica
Pérdida pantonal	26,6	20	23,2
Pérdida 250, 500, 1000 Hz	27,5	20	24,8
Pérdida 2000, 3000 y 4000 Hz	25,6	18,3	24,0

4.4. Modelos clínicos.

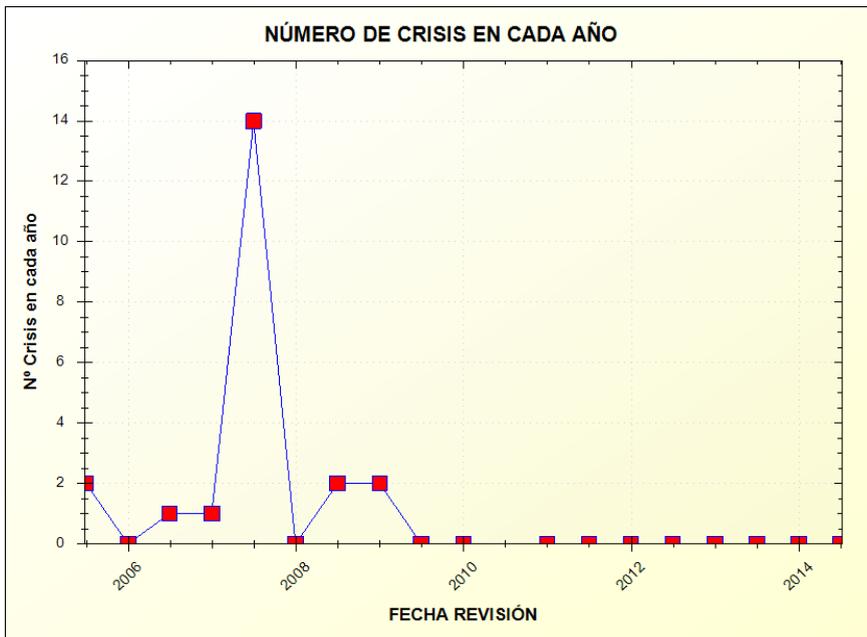
Después de observar individualmente todos los casos unilaterales seguidos desde el inicio de la enfermedad, se definieron en tres modelos clínicos en función del número de crisis anuales durante los 10 primeros años de enfermedad:

- **Modelo 1:** Inicio abrupto sin más crisis. Definido como la presencia de crisis de vértigo varios años consecutivos, solamente durante los primeros cuatro años de enfermedad.
N : 39 (44,8%)
- **Modelo 2:** Inicio abrupto seguido de un periodo de recidiva. Presencia de crisis en los primeros cuatro años de enfermedad seguido de un periodo sin crisis, de al menos un año de duración, con una posterior recaída o aparición de crisis en uno o mas años consecutivos.
N: 30 (34,5%)
- **Modelo 3:** Recaídas múltiples a lo largo de la evolución o patrón de mala evolución. Durante los primeros 10 años de enfermedad, existencia de, al menos, 7 años con presencia de crisis vertiginosas, de manera consecutiva o con periodos intercríticos de uno o dos años sin crisis.
N: 18 (20,7%)

A continuación se presentan diferentes ejemplos de cada modelo clínico evolutivo. Los ejemplos corresponden a pacientes reales incluidos en el estudio y se muestran mediante la representación que aporta el programa MEN

del número de crisis en función del tiempo para cada paciente individualmente. En este proceso, el programa MEN realiza una gráfica donde la escala temporal (abscisas) y el número de crisis (ordenadas) varían para cada paciente según su número de crisis y tiempo de seguimiento (Figuras 27-38).

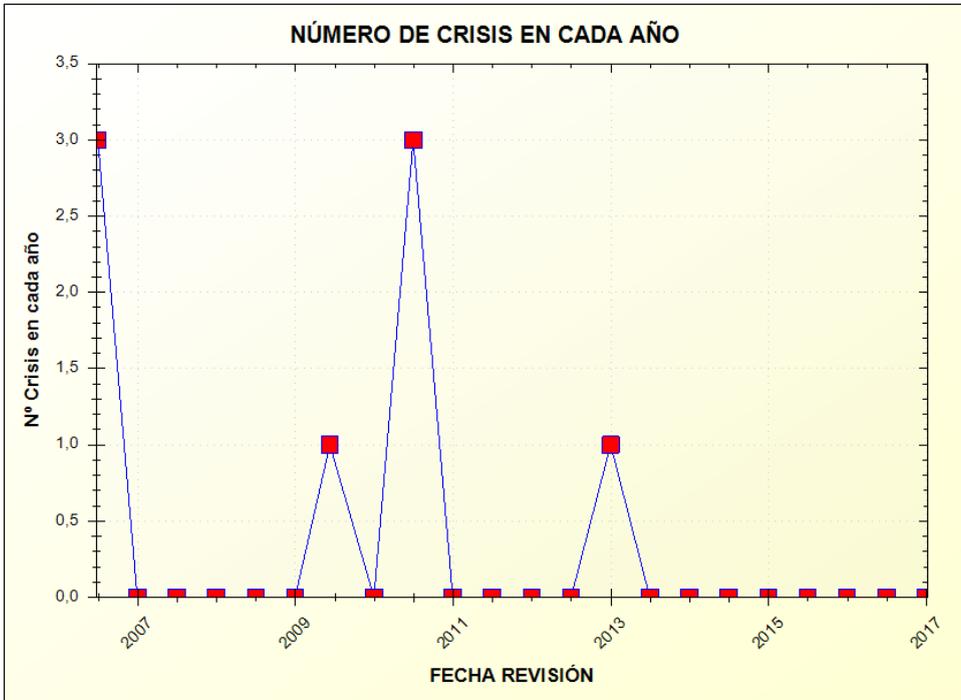
Ejemplos modelo clínico n° 1 (Figuras 27-30)



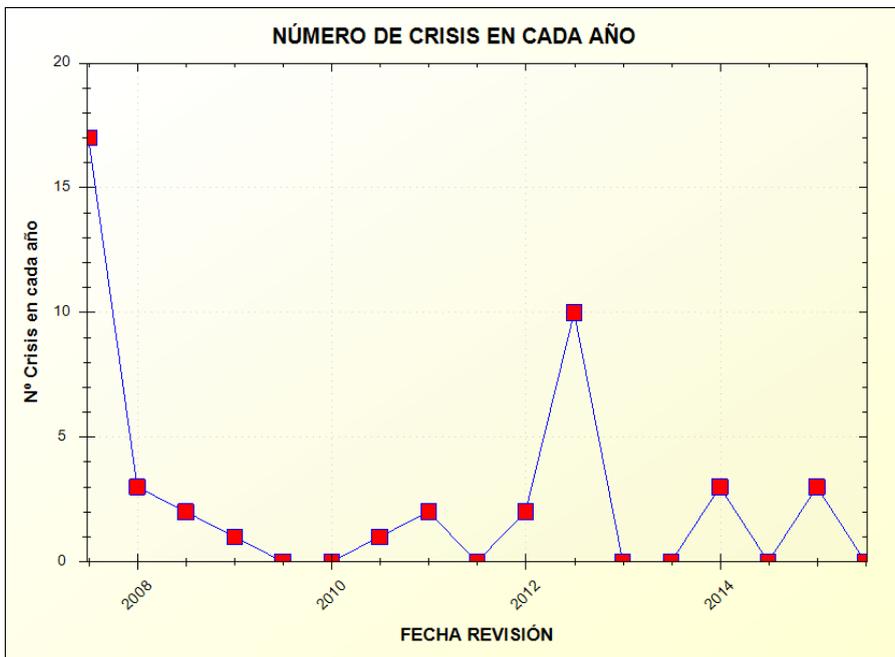


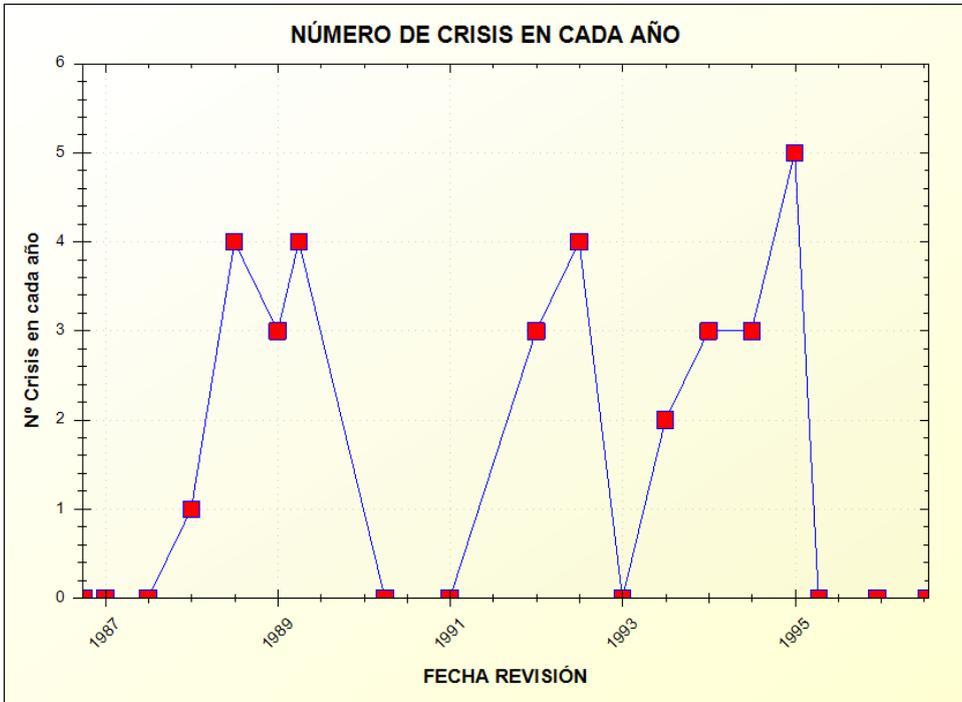
Ejemplos modelo clínico n° 2 (Figuras 31-34)





Ejemplos modelo clínico n° 3 (Figuras 35-38)





Modelos clínicos en la enfermedad de Ménière

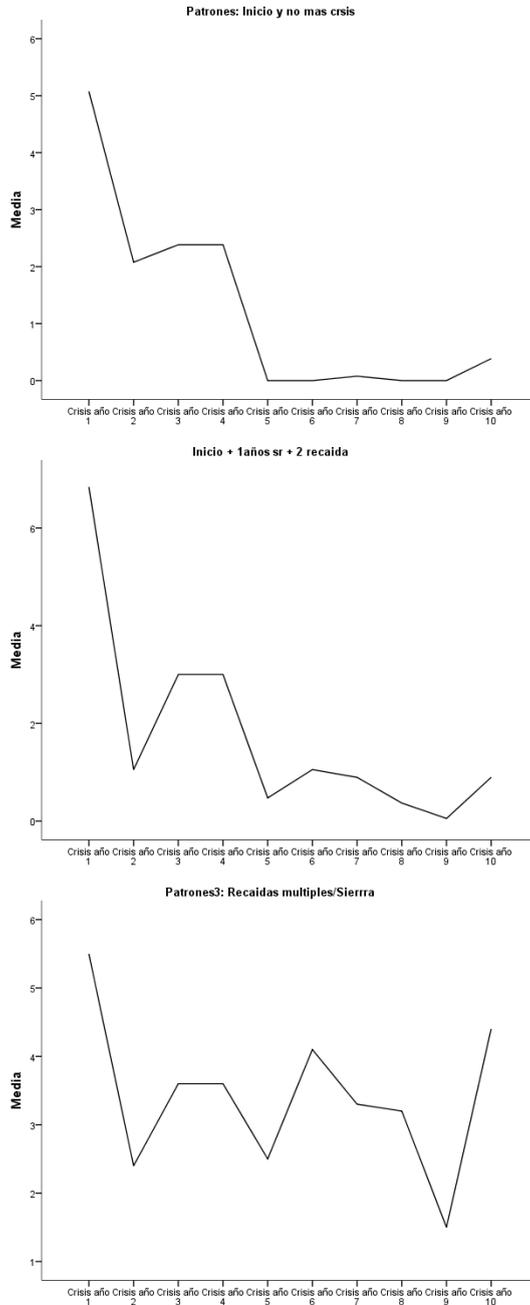


Figura 39. Promedio del sumatorio del número de crisis anuales en los 10 primeros años de enfermedad para cada modelo clínico.

4.4.1. Descriptivos según modelos clínicos.

El modelo clínico número (inicio abrupto sin más crisis) uno fue el asociado al mayor número de pacientes, 39 pacientes (44,8%), de estos 13 fueron mujeres (33%) y 26 varones (67%).

El modelo número dos (inicio abrupto seguido de un periodo de recidiva) se reflejo en 30 pacientes (34,5%), de estos 14 fueron mujeres (47%) y 16 varones (53%).

El último modelo, el más infrecuente (recaídas múltiples a lo largo de la evolución) se presentó en 18 pacientes (20,7%), 11 mujeres (61%) y siete hombres (39%).

La edad de inicio de las crisis vertiginosas se mostró similar en los tres grupos, sin diferencias significativas (Tabla 27).

Tabla 27. Edad promedio de aparición de primera crisis vertiginosa por modelos clínicos.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Edad inicio vértigo (años)	48,16	15,75	46,08	11,63	50,24	15,05

4.4.2. Factores de comorbilidad y crisis de Tumarkin.

La hipertensión arterial se presentó como el factor de comorbilidad más frecuentemente asociado en todos los modelos. No existieron diferencias entre los factores de comorbilidad asociados a los diferentes modelos (Tabla 28).

Tabla 28. Comorbilidad asociada según modelo clínico.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	N	%	N	%	N	%
Migraña	1	2,6%	1	3,3%	0	,0%
Dislipemia	7	17,9%	5	16,7%	3	16,7%
Diabetes	3	7,7%	4	13,3%	2	11,1%
Hipertensión arterial.	10	25,6%	7	23,3%	4	22,2%
Crisis de Tumarkin	4	10%	4	13%	3	17%

4.4.3. Síntoma de inicio y tiempo en completar la tríada clínica.

Los pacientes del modelo número tres fueron los que más tiempo precisaron para completar la tríada sintomática de EM (Tabla 29).

Tabla 29. Tiempo promedio desde debut de la EM hasta completar la tríada sintomática.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Tiempo en completar tríada (días)	1345	3030	835	1292	1882	2849

EL inicio monosintomático fue la forma de debut de la EM en los tres modelos (Tabla 30).

Tabla 30. Promedio y número de pacientes según el tipo de inicio sintomático y el modelo evolutivo correspondiente.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	N	%	N	%	N	%
Inicio monosintomático	16	42,1%	11	36,7%	9	50,0%
Inicio bisintomático	9	23,7%	10	33,3%	7	38,9%
Inicio con la tríada	13	34,2%	9	30,0%	2	11,1%

4.4.4. Grado de incapacidad

Los pacientes correspondientes al modelo clínico 3 presentaron un mayor grado de incapacidad ya que refirieron un mayor porcentaje de crisis valoradas como graves y un índice vertiginoso promedio superior al resto de modelos en toda la evolución de la enfermedad (Tabla 31, Figura 40 y 41).

Tabla 31. Resultados promedio de los índices funcionales según modelo clínico evolutivo.

	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Índice vertiginoso promedio	1	3	0	1	2	6
% crisis graves (≥ 3 escala funcionalidad)	11,15	21,41	7,55	10,85	17,45	19,11

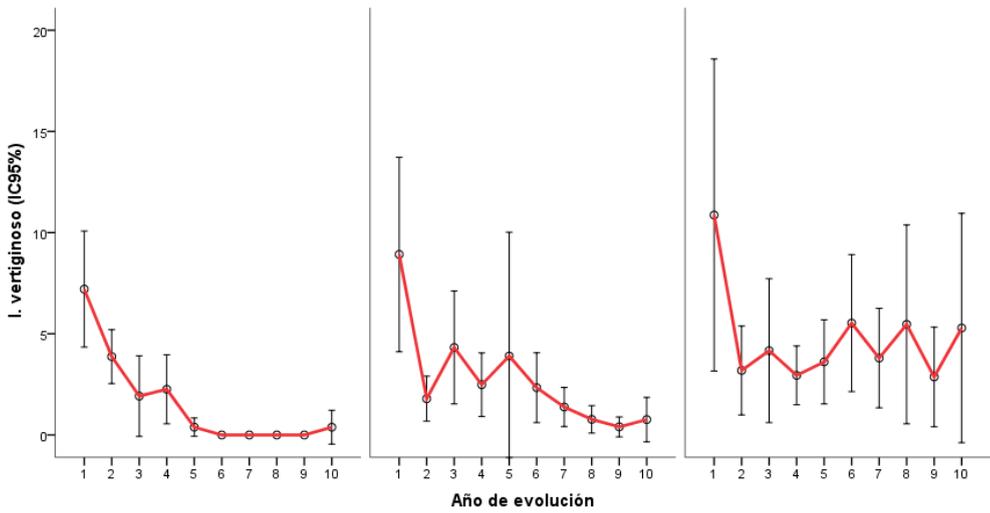


Figura 40. Evolución del índice vertiginoso a lo largo de los 10 primeros años de evolución en los patrones identificados (de izquierda a derecha: modelo 1, 2 y 3).

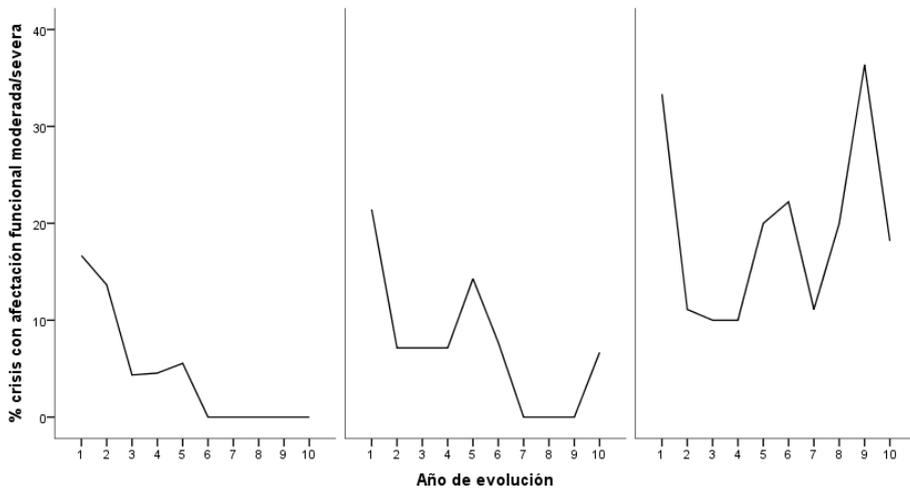


Figura 41. Evolución de la frecuencia de crisis con grado de incapacidad catalogado como moderado/grave a lo largo de los 10 primeros años de evolución en los patrones identificados (de izquierda a derecha: modelo 1, 2 y 3).

4.4.5. Cirugía.

Catorce (16%) de los pacientes con EM unilateral seguidos desde el inicio requirieron tratamiento quirúrgico.

- Cuatro de los pacientes correspondieron al modelo número uno, se realizaron tres descompresiones del saco endolinfático y una laberintectomía química.
- Cinco pacientes correspondieron al modelo número dos, a estos se les realizó una descompresión del saco endolinfático, una neurectomía, una laberintectomía quirúrgica y dos laberintectomías químicas.
- Cinco pacientes correspondieron al modelo número tres. En estos casos se realizó una descompresión de saco endolinfático y ocho laberintectomías químicas, un paciente necesitó cuatro inyecciones intratimpánicas, otro paciente dos y los dos restantes una sola inyección.

Tabla 32. Pacientes intervenidos y proporción según modelo evolutivo.

	Pacientes intervenidos	% del total unilaterales seguidos desde inicio	% del modelo correspondiente
Modelo 1	4	4,6%	10,3%
Modelo 2	5	5,7%	16,7%
Modelo 3	5	5,7%	27,8%

4.4.6. Evolución de la audición por modelos.

Todos los patrones presentaron resultados auditivos promedio al inicio de la enfermedad muy similares entre ellos. Al final del seguimiento, las pérdidas tonales por frecuencias fue significativamente menor en el pacientes del modelo uno respecto al resto de modelos (Figuras 42-45, Tablas 33-36).

Tabla 33. Valores audiométricos promedios en decibelios (dB) al inicio del seguimiento de cada paciente según frecuencia y patrón correspondiente.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar
250 Hz	39	59,1	22,24	30	50	21,58	17	56,39	17,64
500 Hz	39	57,69	24,84	30	46,83	21,31	17	51,11	17,87
1000 Hz	39	56,28	24,00	30	42,67	20,37	17	47,22	16,38
2000 Hz	39	52,18	22,44	30	43	21,20	17	44,17	17,76
3000 Hz	39	54,62	21,59	30	45,5	20,27	17	50,83	19,72
4000 Hz	39	57,31	22,33	30	47	21,83	17	56,11	25,87

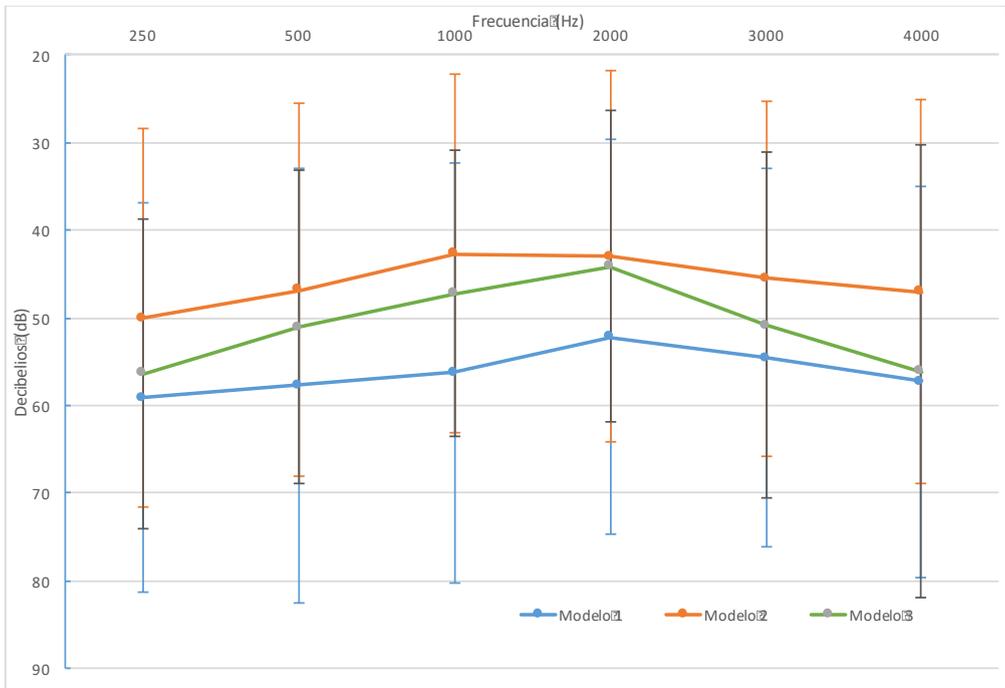


Figura 42. Audiometría tonal promedio según modelo evolutivo al inicio del seguimiento de la enfermedad

Tabla 34. Valores audiométricos promedios en Decibelios (dB) al final del seguimiento de cada paciente según frecuencia y modelo correspondiente.

	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar	N	Media	Desviación estándar
250 Hz	39	78,33	23,57	30	91,5	27,77	17	88,33	23,01
500 Hz	39	74,62	22,37	30	86	23,50	17	85	20,15
1000 Hz	39	68,59	22,65	30	80,83	25,26	17	77,5	20,02
2000 Hz	39	65,64	23,87	30	79,5	31,74	17	76,39	22,48
3000 Hz	39	69,62	23,63	30	80	32,46	17	80,83	23,96
4000 Hz	39	73,72	25,41	30	83,83	32,85	17	88,06	25,21

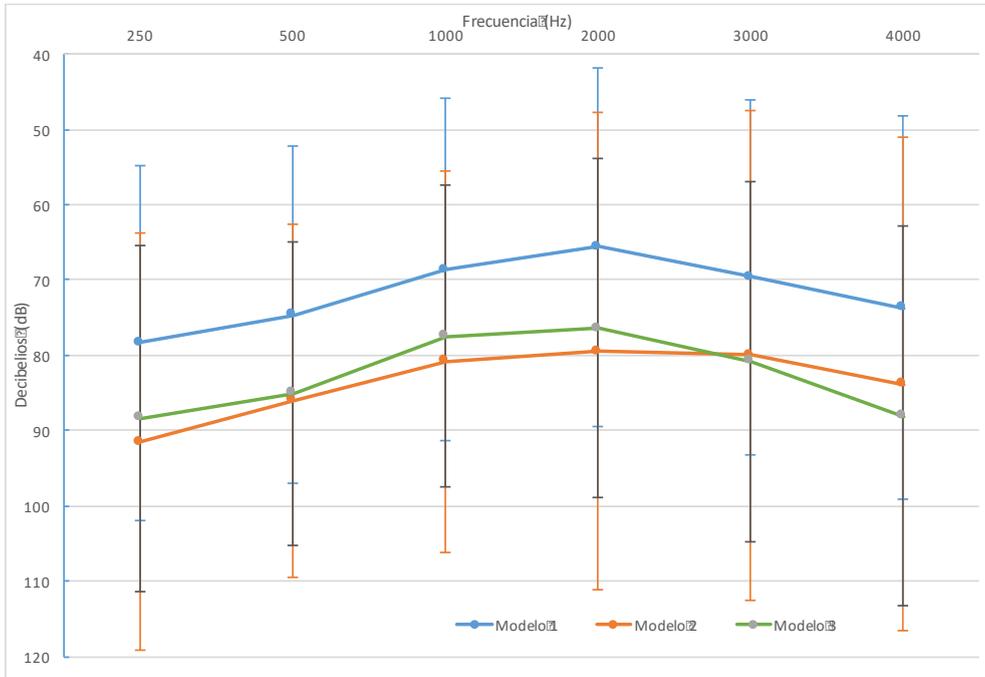


Figura 43. Audiometría tonal promedio según modelo evolutivo al final del seguimiento de la enfermedad.

Tabla 35. Pérdida promedio en decibelios (dB) durante todo el seguimiento de la enfermedad por frecuencia y modelo clínico.

		N	Media	Desviación típica	p
250Hz	Modelo 1	39	19,23	16,76	0,002
	Modelo 2	30	41,50	34,44	
	Modelo 3	18	31,94	22,82	
500 Hz	Modelo 1	39	16,92	14,85	0,001
	Modelo 2	30	39,17	30,74	
	Modelo 3	18	33,88	20,33	
1000 Hz	Modelo 1	39	12,31	13,81	0,001
	Modelo 2	30	38,17	31,77	
	Modelo 3	18	30,28	19,29	
2000 Hz	Modelo 1	39	13,46	15,90	0,001
	Modelo 2	30	36,50	34,17	
	Modelo 3	18	32,22	21,57	
3000 Hz	Modelo 1	39	15,00	16,22	0,002
	Modelo 2	30	34,50	30,30	
	Modelo 3	18	30,00	21,49	
4000 Hz	Modelo 1	39	16,41	16,54	0,001
	Modelo 2	30	36,83	26,11	
	Modelo 3	18	31,94	20,01	

Tabla 36. Pérdidas auditivas promedio en decibelios (dB) desde el inicio hasta el final del seguimiento, para todas las frecuencias, frecuencias graves (250,500 y 1000 Hz) y frecuencias agudas (2000,3000,4000 Hz) y según modelo clínico.

		N	Mediana	Desviación típica	p
Pérdida pantonal	Modelo 1	39	15,55	13,09	0,001
	Modelo 2	30	37,78	29,51	
	Modelo 3	18	31,71	17,94	
Pérdida 250, 500, 1000 Hz	Modelo 1	39	16,15	14,19	0,001
	Modelo 2	30	39,61	31,49	
	Modelo 3	18	32,04	19,74	
Pérdida 2000, 3000 y 4000 Hz	Modelo 1	39	14,96	15,57	0,001
	Modelo 2	30	35,94	29,53	
	Modelo 3	18	31,39	20,30	

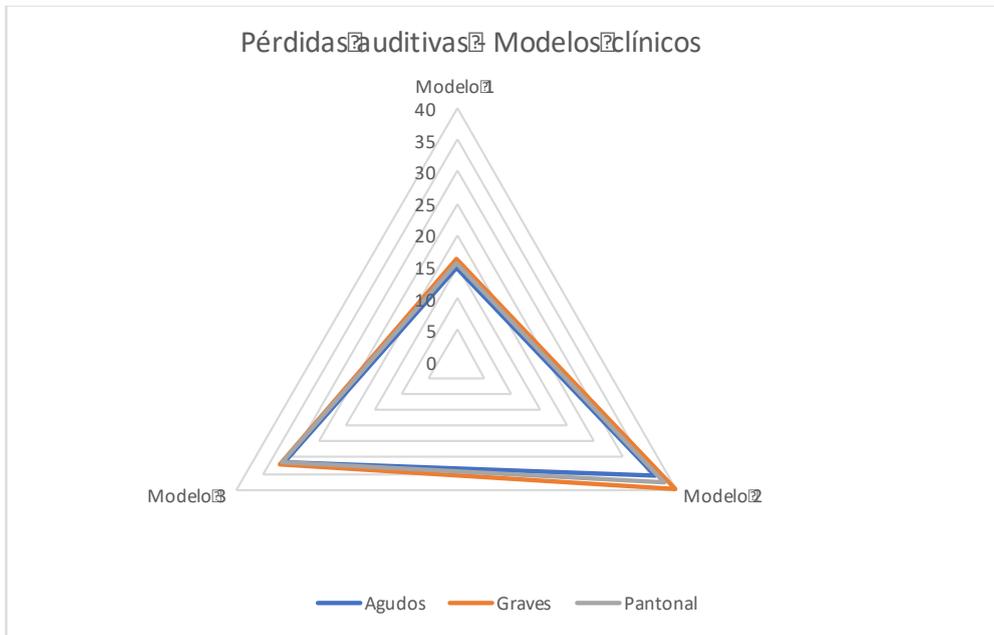


Figura 44. Representación en gráfico triangular de la pérdida auditiva para frecuencias graves, agudas y pantonal según el modelo clínico.

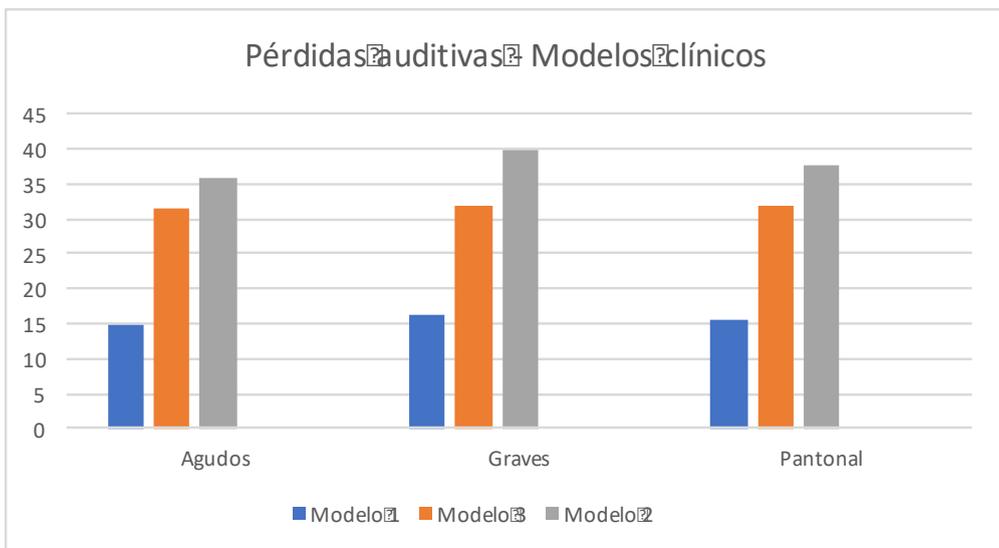


Figura 45. Representación en histograma de la pérdida auditiva para frecuencias graves, agudas y pantonal según modelo clínico.

4.5. Resultados de pacientes con EM bilateral

(n:59).

4.5.1. Descriptivos generales.

Se recogieron datos de 59 casos bilaterales, 39 hombres (66,1%) y 20 mujeres (33,9%), con una edad media al diagnóstico de 50,1 años (DE 15,6, rango de 15 a 87 años).

La mayoría de casos fueron metacrónicos (45: 76,3%) con un grupo minoritario de 14 casos sincrónicos (23,7%) (figura 46).

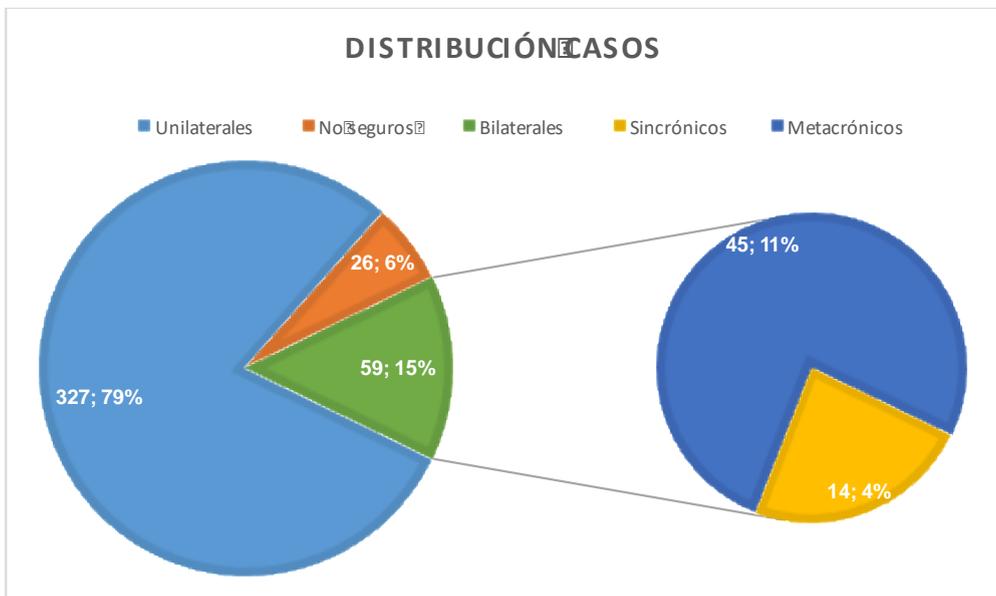


Figura 46. Distribución y proporción de los casos de la muestra estudiada.

En los pacientes metacrónicos el tiempo mediano que tardaron en convertirse en bilaterales fue de 7 años (IC95% 5,8 a 8,4 años) (Figura 47).

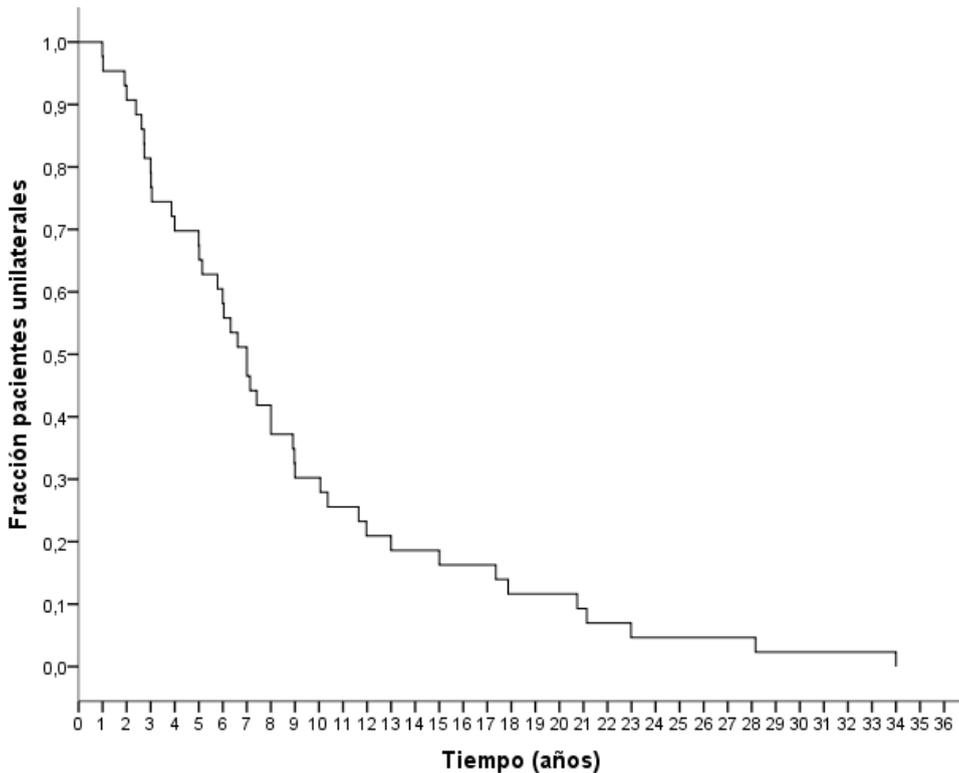


Figura 47. Pacientes con EMB metacrónica. °Representación del tiempo transcurrido desde el debut de la enfermedad en un oído hasta la afectación bilateral.

En el total de los pacientes con EMB predominó el debut de la enfermedad en el oído izquierdo (39,7%), seguido del oído derecho (36,2%), y en menor proporción se presentó el debut simultáneo o sincrónico (24,1%). En los

pacientes con EMB con un patrón de debut metacrónico predominó el debut de la enfermedad en el oído izquierdo (52,3%). (Tabla37).

Tabla 37. Tabla de contingencia para el oído de debut de la EMB según patrón sincrónico o metacrónico.

Tabla de contingencia Sincrónico-Metacrónico : Oído de inicio						
			Oído de inicio			Total
			Bilateral	Derecho	Izquierdo	
Sincrónico Metacrónico	Metacrónico	Recuento	0	21	23	44
		% dentro de Sincrónico metacrónico	0%	47,7%	52,3%	100,0%
	Sincrónico	Recuento	14	0	0	14
		% dentro de Sincrónico metacrónico	100,0%	0%	0%	100,0%
Total		Recuento	14	21	23	58
		% dentro de Sincrónico metacrónico	24,1%	36,2%	39,7%	100,0%

4.5.2. Factores de comorbilidad y crisis de Tumarkin.

El factor de comorbilidad más frecuentemente asociado, tanto en pacientes con EMB sincrónica como metacrónica, fue la hipertensión arterial (Tabla 38).

Tabla 38. Comorbilidad asociada a la enfermedad de Ménière

	Sincrónicos		Metacrónicos	
	N	%	N	%
Migraña	1	6,7%	4	9%
Dislipemia	2	13,3%	2	4,5%
Diabetes	0	0%	2	4,5%
Hipertensión arterial.	4	26,6%	5	11,4%
Crisis de Tumarkin	3	20%	5	11,4%

4.5.3. Cronograma de los síntomas.

Del total de pacientes con EMB, en el oído en que debutó la enfermedad lo hizo con la tríada clásica de vértigo, acúfeno e hipoacusia en el 50% de los casos, mientras que el debut sintomático más frecuente para el segundo oído fue la díada de hipoacusia y acúfeno (37%) (Tabla 39).

Tabla 39. Número y proporción de pacientes según el síntoma de inicio de la EMB en cada oído (V: vértigo, A: acúfeno, H: hipoacusia)

	Síntoma de inicio 1º oído		Síntoma inicio 2º oído	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
A	0	0,00%	2	3,50%
H	1	1,70%	6	10,30%
H+A	11	19,00%	37	63,80%
V	11	19,00%	3	5,20%
V+A	5	8,60%	1	1,70%
V+A+H	29	50,00%	7	12,00%
V+H	1	1,70%	2	3,50%

Al analizar por modelos clínicos de debut de la enfermedad, en los pacientes con EMB metacrónicos, la presentación sintomática inicial más frecuente en el primer oído afectado fue la tríada (45,5%) y en el segundo oído la díada de hipoacusia y acúfenos (81,8%).

En los pacientes con EMB con debut sincrónico de la enfermedad la mayoría de pacientes debutaron con la tríada sintomática en ambos oídos, 64,3% en el primer oído y 50% en el segundo oído (Tabla 40).

Tabla 40. Número y proporción de pacientes según la sintomatología de inicio de la EMB para cada oído según modelo clínico de debut de la enfermedad, sincrónico y metacrónico (V: vértigo, A: acúfeno, H: hipoacusia)

	Sincrónico metacrónico							
	Metacrónico				Sincrónico			
	Síntoma inicio 1r oído		Síntoma inicio 2o oído		Síntoma inicio 1r oído		Síntoma inicio 2o oído	
	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
A	0	0%	1	2,3%	0	,0%	1	7,1%
H	1	2,3%	6	13,6%	0	,0%	0	,0%
H+A	10	22,7%	36	81,8%	1	7,1%	1	7,1%
V	9	20,5%	1	2,3%	2	14,3%	2	14,3%
V+A	4	9,1%	0	0%	1	7,1%	1	7,1%
V+A+H	20	45,5%	0	0%	9	64,3%	7	50,0%
V+H	0	0%	0	0%	1	7,1%	2	14,3%

4.5.4. Cirugía.

Diecisiete de los pacientes con EMB (28,8%) en algún momento de su evolución recibieron un tratamiento quirúrgico y/o ablativo. Trece fueron pacientes con un inicio metacrónico mientras que solo cuatro presentaron un inicio sincrónico (Tabla 41).

Tabla 41. Porcentaje de pacientes con EMB intervenidos según su modelo clínico de evolución de la enfermedad.

		Cirugía	Sin cirugía	Total
Metacrónico	Recuento	13	31	44
	%	29,50%	70,50%	100,00%
Sincrónico	Recuento	4	10	14
	%	29,00%	71,00%	100,00%
Total	Recuento	17	41	58
	%	29,30%	70,70%	100,00%

En estos pacientes se realizaron un total de 38 intervenciones, 34 sobre pacientes con EMB metacrónica y cuatro en pacientes con EMB sincrónica:

- Tres descompresiones del saco endolinfático
- Siete laberintectomías quirúrgicas
- 19 laberintectomías químicas a nueve pacientes diferentes, con un promedio de 2,1 inyecciones de gentamicina (rango 1-4) por paciente para el control de las crisis de vértigo.
- Se realizaron cuatro neurectomías vestibulares, en los cuatro casos se trató de EMB sincrónica.

- A cuatro pacientes se les intervino de implante coclear, a uno de ellos bilateralmente. Cuatro de los cinco oídos intervenidos recibieron algún tratamiento previo, tres de ellos laberintectomías químicas y uno de ellos quirúrgica.

4.5.5. *Grado de incapacidad.*

Los pacientes con EMB durante la evolución de su enfermedad clasificaron el 31,4% de las crisis vertiginosas sufridas como moderadas o graves (Grado de incapacidad >3). En los primeros años de evolución de la enfermedad la mayoría de las crisis eran referidas como moderadas/graves, pero con el paso de los años la percepción de gravedad de las crisis se fueron reduciendo progresivamente hasta alcanzar valores inferiores al 20% a partir de los 10 años (Figura 48).

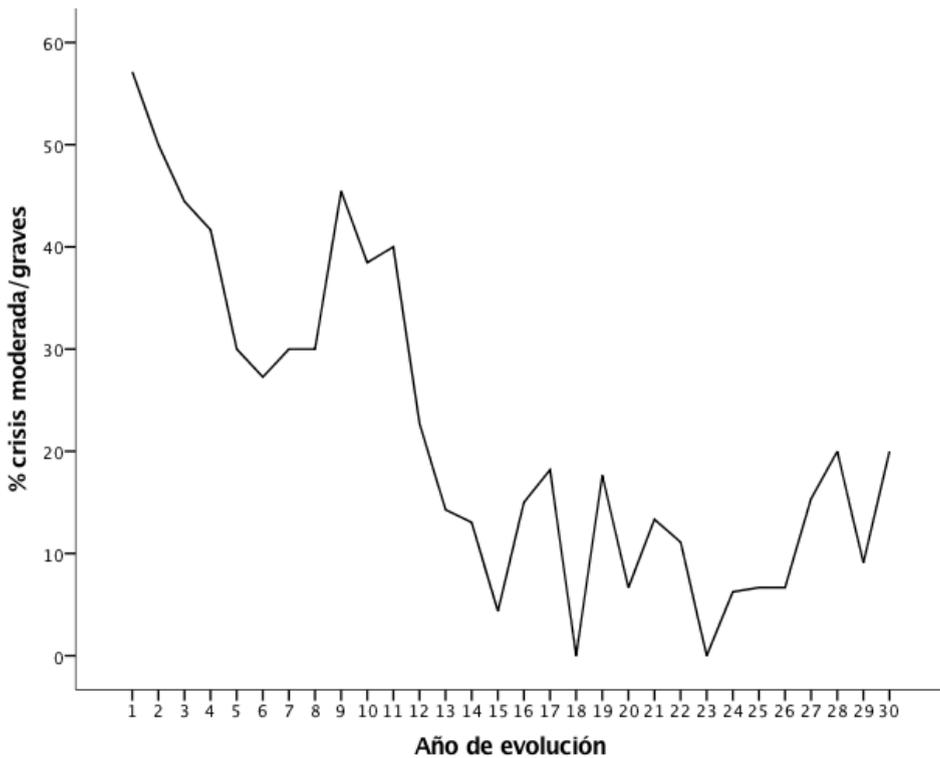


Figura 48. Promedio del porcentaje de crisis moderadas/graves referido por los pacientes con EMB según año de evolución de la enfermedad

El índice vertiginoso se redujo progresivamente con la evolución de la enfermedad, presentando valores promedio máximos los primeros 10 años para mantenerse inferior a 5 el resto de la evolución, exceptuando años puntuales de mayor actividad de la enfermedad (Figura 49).

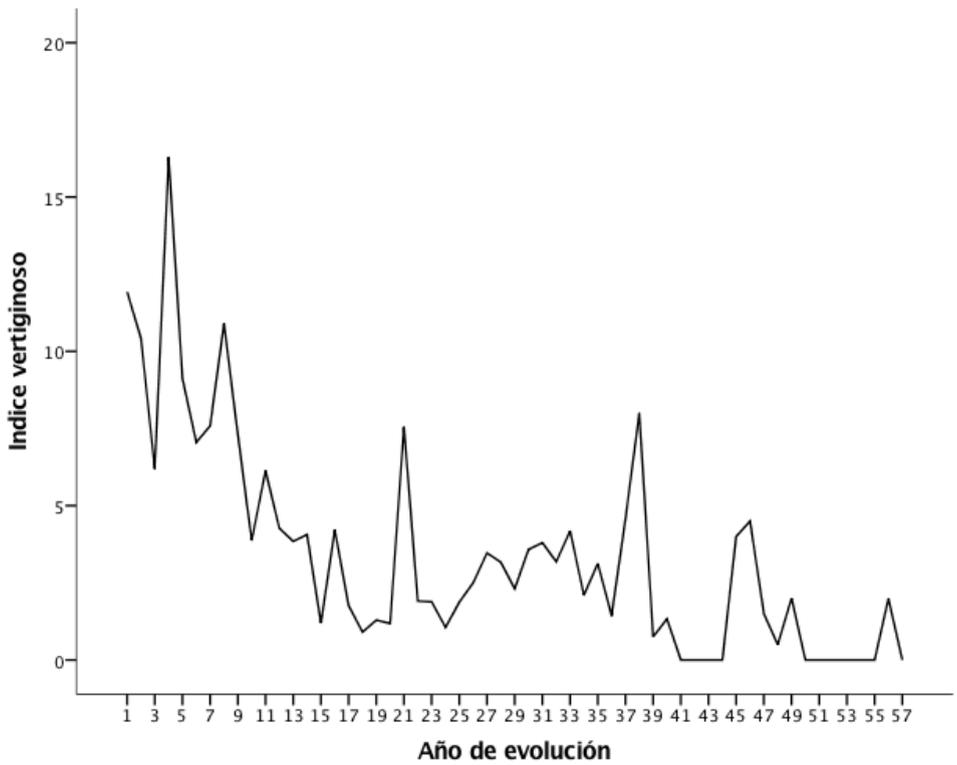


Figura 49. Promedio del índice vertiginoso de las crisis de los pacientes con EMB según año de evolución de la enfermedad.

4.5.6. Evolución de las crisis en la EM bilateral.

La incidencia global de crisis de vértigo en estos pacientes fue descendiendo a lo largo de los años con picos de exacerbación en los primeros 10 años (Figura 50-52).

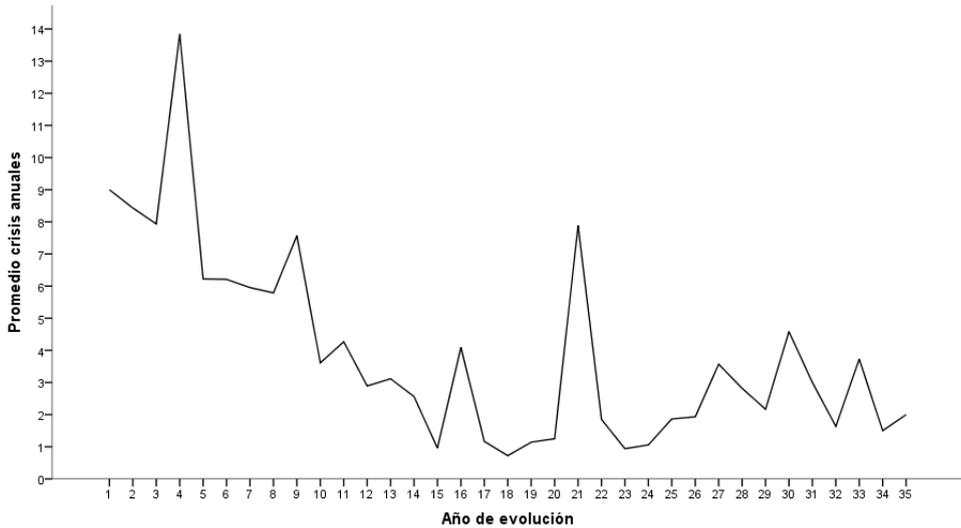


Figura 50. Promedio de sumatorio crisis anuales de los pacientes con EMB.

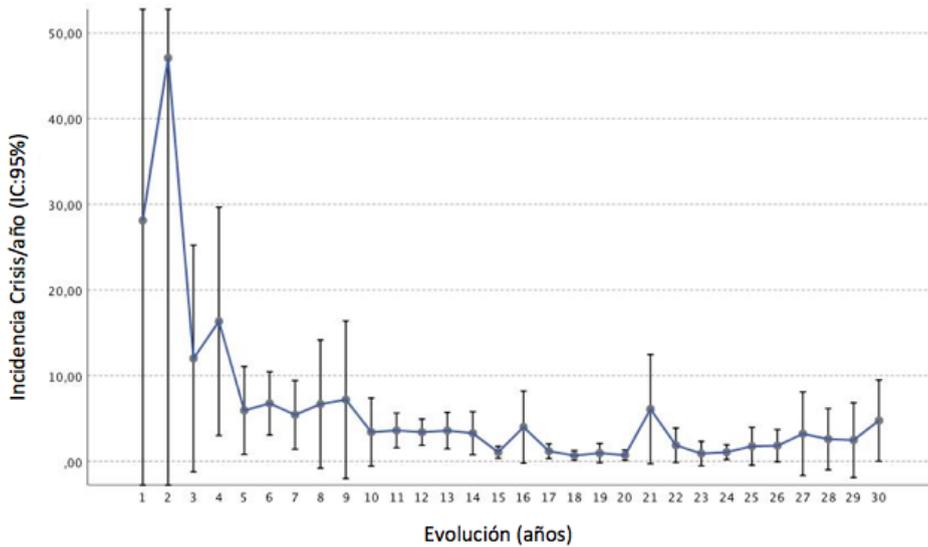


Figura 51. Incidencia promedio según año de seguimiento de la enfermedad.

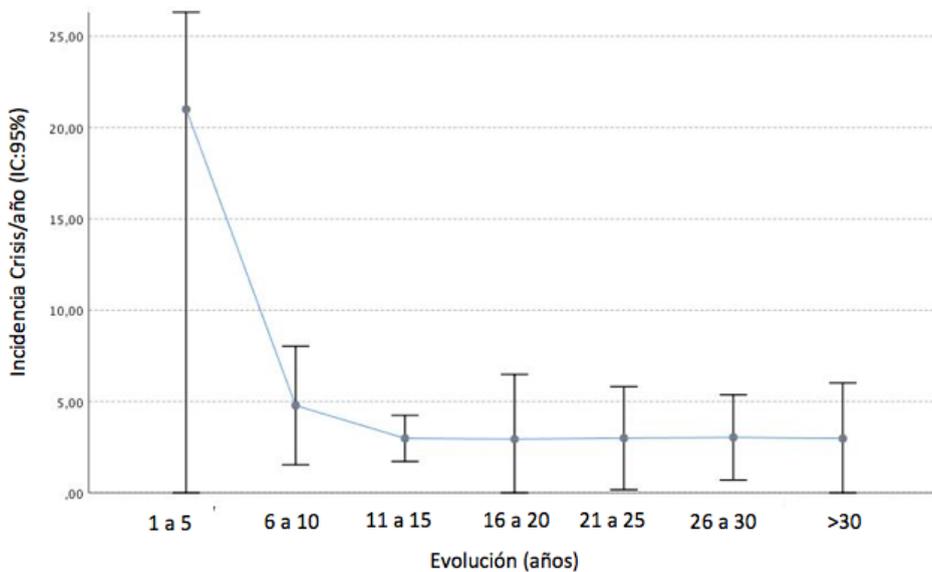


Figura 52. Incidencia promedio según quinquenio de seguimiento de la enfermedad.

Evolución del las crisis en relación al tipo de enfermedad de Ménière bilateral.

Los casos sincrónicos presentaron los primeros años de la enfermedad un promedio de crisis anuales superior a los casos metacrónicos, mientras que estos presentaron una evolución más tórpida y mayor número de crisis promedio en los años posteriores (Figura 53).

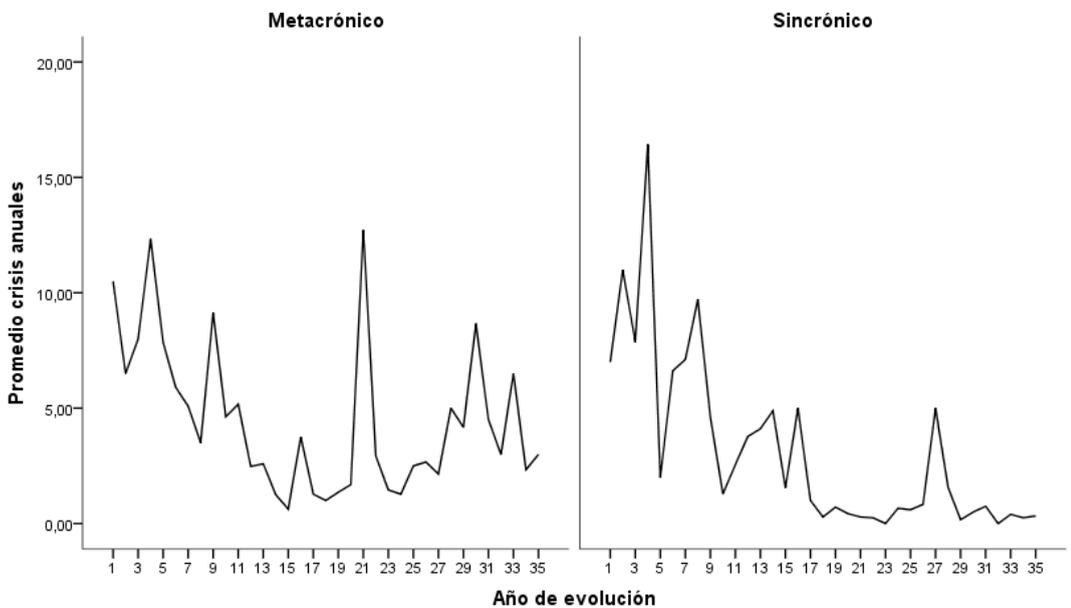


Figura 53. Promedio de sumatorio crisis anuales de los pacientes con EMB según modelo clínico.

Evolución de las crisis en relación al tipo de enfermedad de Ménière, unilateral o bilateral.

Al comparar la evolución de la incidencia de crisis de vértigo dependiendo de que la afectación sea unilateral o bilateral, observamos un comportamiento más agresivo de la EMB al inicio de la enfermedad. Este comportamiento evolutivo con el paso de los años se estabiliza y EMB y EMU presentan incidencia de crisis anuales similares. No obstante, la incidencia de crisis anuales en la EMB siempre se muestra algo superior (Figuras 54 y 55).

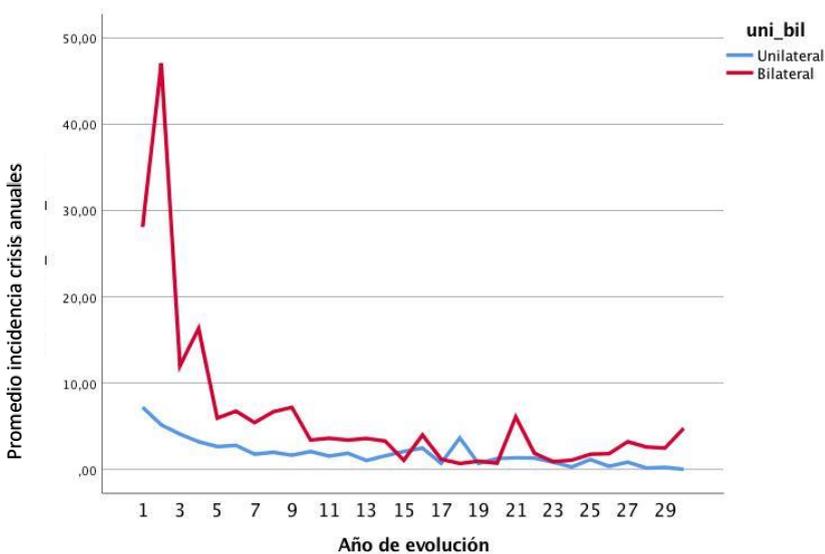


Figura 54. Promedio de la incidencia de crisis anuales por año de evolución en pacientes unilaterales y bilaterales

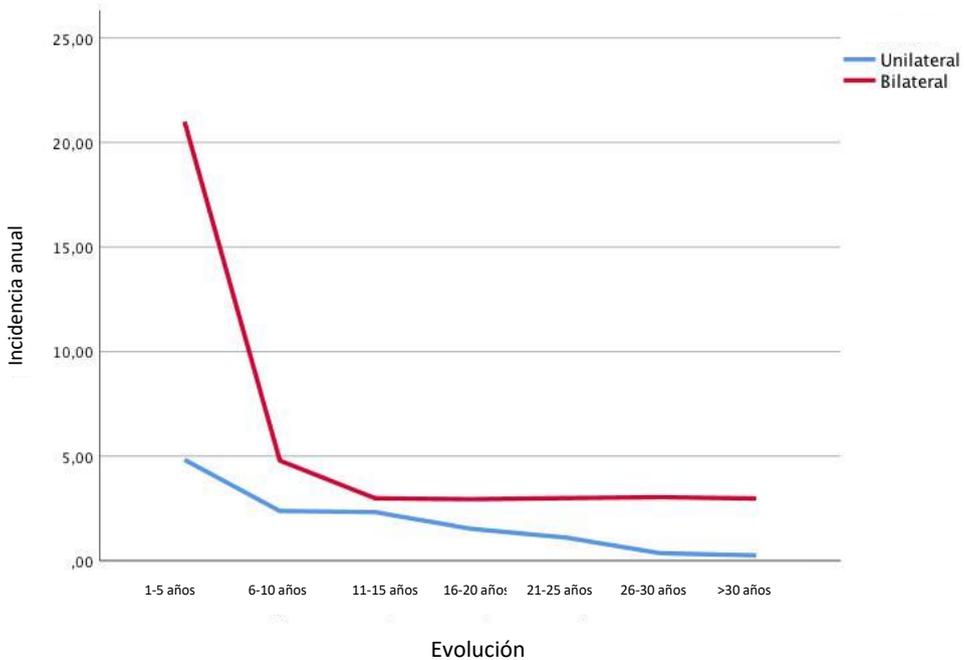


Figura 55. Incidencia de crisis anuales representadas por quinquenios de evolución en pacientes unilaterales y bilaterales

4.5.7. Evolución de la audición en la EM bilateral.

Los pacientes con EMB presentaron una audición promedio de grado moderado al inicio del seguimiento, mientras que al final del seguimiento esta audición promedio fue de grado severo (Figura 56, Tablas 42 y 43).

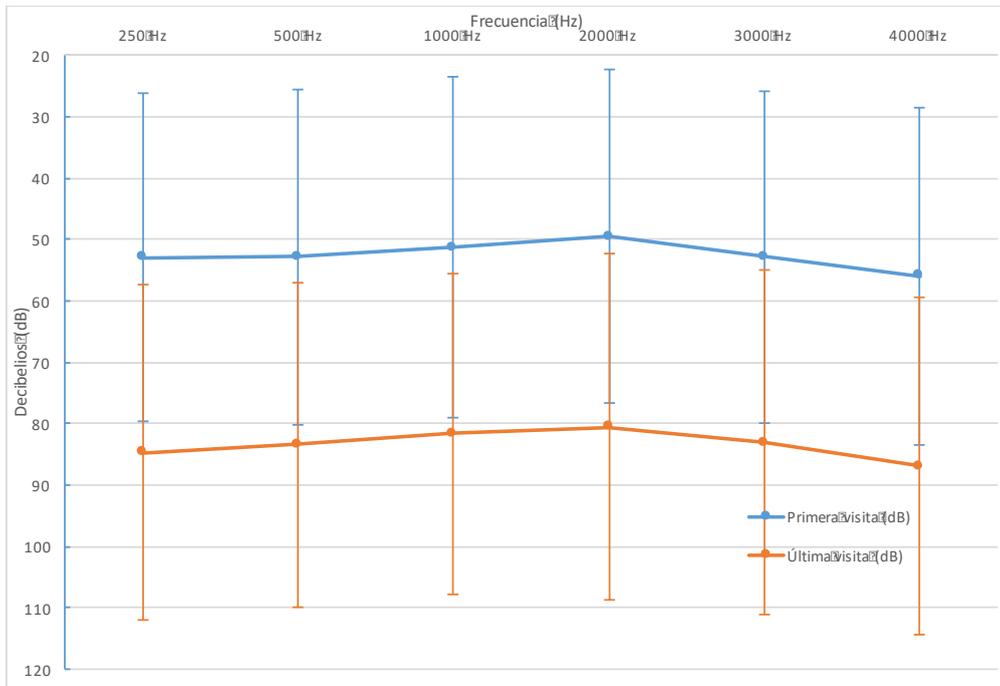


Figura 56. Audiometría tonal liminar promedio de los pacientes con EMB al inicio y final del seguimiento.

Tabla 42. Valores auditivos promedios según frecuencias de los pacientes con EMB al inicio del seguimiento.

Audiometría primera visita				
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75
250 Hz	53	26,7	30	70
500 Hz	52,8	27,3	25	70
1000 Hz	51,3	27,8	25	70
2000 Hz	49,5	27,1	25	65
3000 Hz	52,8	27	30	70
4000 Hz	56	27,4	35	70

Tabla 43. Valores auditivos promedios según frecuencias de los pacientes con EMB al final del seguimiento.

Audiometría última visita				
	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 75
250 Hz	84,7	27,3	70	95
500 Hz	83,4	26,4	65	95
1000 Hz	81,7	26,1	65	95
2000 Hz	80,6	28,2	65	90
3000 Hz	83,1	28,1	65	95
4000 Hz	86,9	27,5	70	100

Pérdidas auditivas en casos bilaterales.

No existieron diferencias en las pérdidas auditivas promedio entre frecuencias graves y agudas (Tabla 44).

Tabla 44. Pérdidas auditivas en los casos de EMB según frecuencias agrupadas.

Pérdida	Media	Desviación típica	Media na	Percentil 25	Percentil 75
Pantonal	30.8	20.6	27.1	15.0	43.3
Graves	30.8	21.0	30.0	13.3	45.0
Agudos	30.8	22.1	27.5	15.0	43.3

Pérdidas auditivas en relación al tipo de casos bilateral.

La pérdida auditiva fue mayor en los casos sincrónicos, sobretodo en las frecuencias más graves (Tabla 45).

Tabla 45. Pérdidas auditivas en los casos de EMB según modelo clínico y frecuencias agrupadas.

Pérdida	Tipo	N	Media	DE.	p
Pantonal	Metacrónico	84	29,14	19,95	0,18
	Sincrónico	34	34,75	21,88	
Graves	Metacrónico	84	28,35	20,00	0,049
	Sincrónico	34	36,71	22,42	
Agudos	Metacrónico	84	29,94	21,56	0,53
	Sincrónico	34	32,79	23,68	

En los casos metacrónicos, el primer oído afectado tendía a sufrir una pérdida auditiva mayor que el segundo, aunque estas diferencias no llegaron a ser significativas (Tabla 46, Figuras 57 y 58)

Tabla 46. Pérdidas auditivas en los casos de Ménière bilateral Metacrónicos

Pérdida	Oído afectado	Media	DE.	p
Pantonal	1er oído	30,73	19,21	0,40
	2º oído	26,97	20,64	
Graves	1er oído	31,05	19,69	0,20
	2º oído	25,44	20,02	
Agudos	1er oído	30,40	20,51	0,69
	2º oído	28,49	22,65	

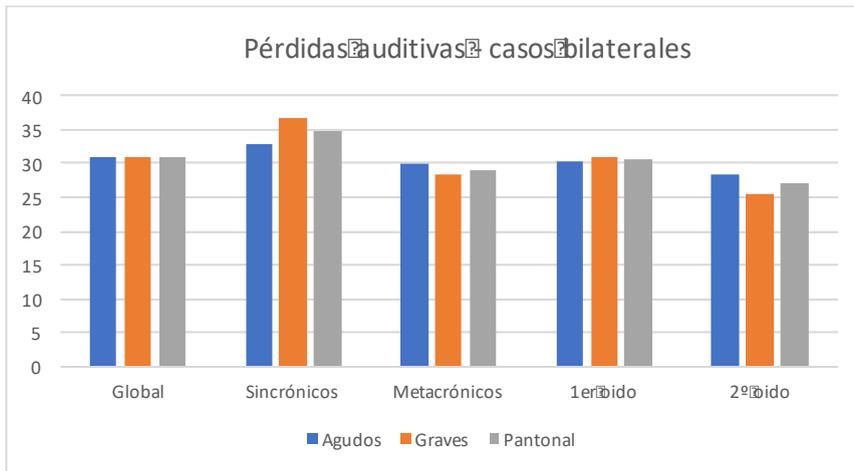


Figura 57. Representación en histograma de la pérdida auditiva para frecuencias graves, agudas y pantonal según tipo de enfermedad de Ménière bilateral y el oído afectado.

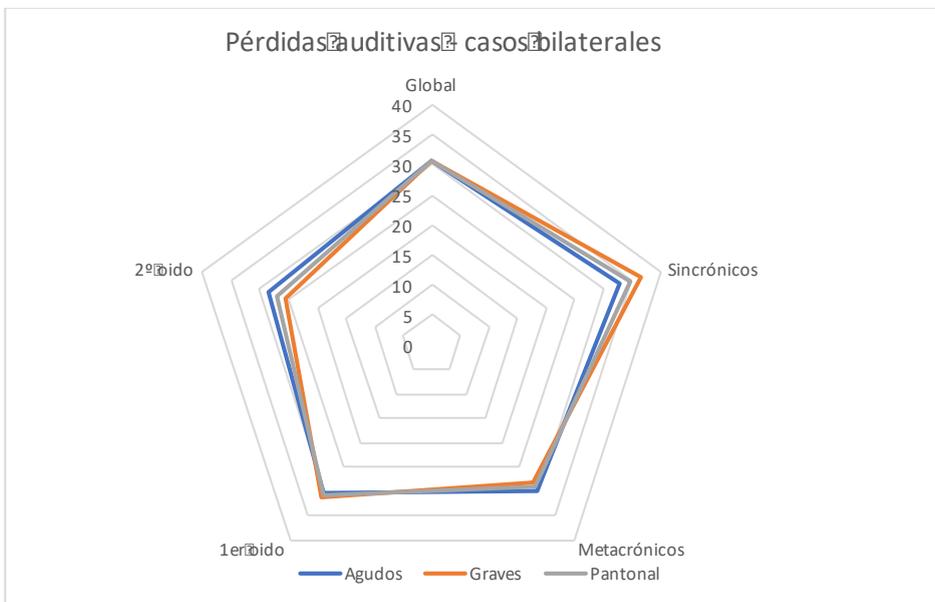


Figura 58. Representación en diagrama hexagonal de la pérdida auditiva para frecuencias graves, agudas y pantonal según tipo de enfermedad de Ménière bilateral y el oído afectado.

4.6. Factores de riesgo asociados a la conversión de la EM de unilateral a bilateral.

Los factores de riesgo de bilateralización de la EM se estudiaron mediante un diseño de casos y controles anidados en una cohorte. Finalmente los factores de riesgo que pudieron contribuir a la bilateralización se muestran en la Tabla 47. Aunque no podemos descartar el papel del azar, un mayor número de síntomas de inicio, y sobretodo la presencia de migraña, son los dos factores candidatos a ser considerados como predictores de la conversión de un caso unilateral a bilateral.

Tabla 47. Resultados del diseño de casos y controles anidados en una cohorte.

Factor de riesgo	OR (IC 95%)	p
Sexo Hombre(ref.) Mujer	1 0,88 (0,42-1,87)	0,74
Edad al inicio(incremento de un año)	0,988(0,960-1,017)	0,41
Número de síntomas (incremento de un síntoma)	1,30 (0,85-1,98)	0,23
Presencia de Migraña No (ref.) Si	1 2,88 (0,59-14,2)	0,19

5. DISCUSIÓN

5.1. Consideraciones iniciales

1. En este trabajo se han mostrado muchos resultados relativos a diferentes grupos de pacientes con EM. En todos los casos los resultados se han presentado desde un punto de vista dinámico y evolutivo, es decir, valorando la EM como un proceso crónico, con cambios temporales, suficientemente amplio para que su análisis requiera de una perspectiva de años de evolución.
2. Se han presentado diferentes subgrupos, creados a partir del grupo total de pacientes. El estudio comparativo de los resultados de los subgrupos puede parecer repetitivo o redundante ya que en ocasiones presenta resultados parejos. Por ejemplo, el grupo de todos los pacientes respecto al de pacientes con EM unilateral, o en algunos apartados los grupos de EM unilateral con EM unilateral seguidos desde el inicio. Creemos que el disponer de una base de datos importante y la posibilidad de estratificar los pacientes en diferentes grupos con una muestra adecuada para cada de uno de ellos, nos permite aportar información relevante tanto para corroborar el comportamiento parejo entre algunos grupos como para valorar la existencia de diferencias entre estos.
3. El propósito principal del trabajo ha sido el análisis evolutivo de la EM, fundamentalmente en función del número de crisis que se padecen anualmente, pero también hemos analizado la evolución en función de la audición y en función del impacto de estas crisis o de la gravedad percibida por los pacientes.

4. Pese a que la mayoría de los descriptivos generales de la EM (edad de inicio, distribución sexual, lateralidad...) se ha analizado en diversos trabajos, consideramos que es necesario incluirlos con el fin de conocer mejor a la población de estudio y, más concretamente a los pacientes de nuestro entorno. El análisis de los factores de comorbilidad asociados, a pesar de no ser el principal objetivo, ha sido un factor a tener en cuenta para valorar las posibles diferencias existentes entre los diferentes grupos. En el mismo sentido hemos querido definir el síntoma de inicio de la enfermedad y el tiempo que transcurre hasta completarse la tríada clásica.
5. El número y tipo de tratamientos quirúrgicos nos informa del grado de severidad de la EM en cada grupo de una manera más objetiva, ya que estos tratamientos se relacionan directamente con un mal control de la enfermedad..
6. Muchos de los resultados estadísticos se muestran en medianas y no en medias. En los casos en que ha sido así , lo hemos preferido para paliar el efecto dispersor de la muestra. Nuestro trabajo presenta una gran variabilidad en algunos de los aspectos estudiados, así como en el tiempo de seguimiento, por lo que en ocasiones la media no refleja adecuadamente los resultados obtenidos.
7. En el apartado 5.2 se muestran diferentes tablas donde se agrupan los resultados ,ya mostrados previamente, según grupos de estudio con el fin de favorecer la comparación entre estos.

5.2. Recapitulación de resultados

Iniciaremos la discusión del trabajo con una reexposición, revisión y análisis general de los resultados, así como una comparación entre los diferentes grupos creados para el estudio en función de los aspectos estudiados.

Para facilitar la lectura recordamos que, en los resultados, hemos agrupado a los pacientes en *unilaterales* (todos los casos unilaterales), *unilaterales seguidos desde el inicio de la enfermedad* (los casos que acudieron al hospital desde el principio de padecer EM), *bilaterales* (todos los bilaterales), *bilaterales sincrónicos* y *bilaterales metacrónicos*. También hemos planteado 3 modelos clínico-evolutivos de los casos unilaterales seguidos desde el inicio de la enfermedad, en función del número de crisis anuales durante los 10 primeros años de evolución:

- *Modelo 1*: Inicio abrupto sin más crisis. Definido como la presencia de crisis de vértigo varios años consecutivos, solamente durante los primeros cuatro años de enfermedad. N:39 (44.8%)
- *Modelo 2*: Inicio abrupto seguido de un periodo de recidiva. Presencia de crisis en los primeros cuatro años de enfermedad seguido de un periodo sin crisis, de al menos un año de duración, con una posterior recaída o aparición de crisis en uno o más años consecutivos. N:30 (34,5%)
- *Modelo 3*: Recaídas múltiples a lo largo de la evolución o patrón de mala evolución. Durante los primeros 10 años de enfermedad existencia de, al menos, 7 años con presencia de crisis vertiginosas, de

manera consecutiva o con periodos intercríticos de uno o dos años sin crisis.N.18 (20.7%)

-

5.2.1. Descriptivos generales

En todos los grupos se presentó una edad media de aparición de las crisis de vértigo muy similar. Las edades más tardías de aparición del vértigo se dieron en pacientes correspondientes al modelo clínico evolutivo número tres y a los pacientes con EMB, siendo 50,24 años y 50,1 años respectivamente. Ambos son las formas de EM con peor pronóstico en cuanto a la evolución del número de crisis y a la percepción de gravedad por parte de los pacientes. No se observan diferencias entre los grupos en cuanto la edad de la primera visita.

Las mayores diferencias en cuanto a proporción de sexos se mostraron en los modelos clínico-evolutivos sin ser estadísticamente significativas. En el primer grupo predominan los hombres mientras que en el tercero las mujeres. En el grupo de pacientes con EMB también existe una mayor proporción de hombres respecto al de mujeres. Como se ha mostrado en el estudio de casos y controles anidados en una cohorte el hecho de ser hombre no es un factor predictor para la EMB (Tabla 48).

Tabla 48. Comparación entre diferentes grupos de estudio de descriptivos generales.

	Total de pacientes (n 410)	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio			EM bilateral (n 59)
				1r (n 39)	2º (n 30)	3r (n 18)	
Edad primera crisis vértigo	45,9	46,7	-	48,16	46,08	50,24	50,1
Edad primera visita	49,6	49,8	48,2	-	-	-	-
Sexo (% hombres)	55,4	53,5	56,3	67	53	39	66,1

El tiempo de demora desde la aparición del primer síntoma hasta la primera visita, en el grupo de pacientes con EM, presentó una mediana de 524 días, con un rango de un día a 29,5 años. Estos datos se muestran muy dispersos porque ambos centros desde los que se ha realizado el estudio son referencia de otros hospitales y el momento de derivación de los pacientes depende de muchos factores como mal control terapéutico, necesidad de tratamiento quirúrgico, voluntad del paciente etc. Por otro lado, en el grupo de pacientes con EMU seguidos desde el inicio, el tiempo de demora desde primer síntoma a primera visita médica fue el criterio de selección para formar este grupo, y

se estableció como inferior a 365 días para evitar un posible sesgo de memoria de los pacientes ya que pensamos que todos los pacientes son capaces de recordar el momento de aparición de un síntoma si ha transcurrido menos de un año.

5.2.2. Factores de comorbilidad

No existen diferencias apreciables entre los diferentes grupos en cuanto a la proporción de factores de comorbilidad. Incidir en el aumento del porcentaje de pacientes con migraña en los pacientes con EMB respecto al resto (Tabla 49).

Tabla 49. Proporción de pacientes en cada grupo en los que se presenta un factor de comorbilidad determinado.

	Total de pacientes (n 410)	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio			EM bilateral (n 59)	
				1r (n 39)	2º (n 30)	3r (n 18)	Sincrónicos	Metacrónicos
Hipertensión arterial	18,5	19,6	24,1	25,5	23,3	22,2	26,6	11,4
Dislipemia	13,9	15,9	17,2	17,9	16,7	16,7	13,3	4,5
Diabetes mellitus	6,6	7,3	10,3	7,7	13,3	11,1	0	4,5
Migraña	5,6	5,2	2,3	2,6	3,3	0	6,7	9
Crisis de Tumarkin	12,2	12,2	12,6	10	13	17	20	11,4

5.2.3. Crisis de Tumarkin

Cabe remarcar la existencia de una mayor incidencia de crisis de Tumarkin en aquellos grupos de peor evolución, el modelo clínico evolutivo número tres y el grupo de pacientes con EMB sincrónica.(Tabla 49)

5.2.4. Cirugía y tratamientos ablativos

Los tratamientos ablativos en la EM han evolucionado mucho con el paso de los años, tanto en su indicación como en las técnicas. En una serie como la nuestra esta cronología se ve reflejada. Mientras que en los casos mas antiguos son prevalentes las técnicas quirúrgicas (laberintectomía, neurectomía, DSE) con el paso de los años se fueron realizando un mayor número de laberintectomías químicas y, en estas, a su vez, fueron disminuyendo progresivamente el número de dosis administradas. Los tratamientos quirúrgicos se han reducido a un número limitado de casos, aquellos que presentan una peor evolución y control sintomático, que como se refleja en la tabla predominan en los pacientes con EMB y el modelo clínico número tres (Tabla 50).

Tabla 50. proporción de pacientes intervenidos según grupo de estudio o modelo evolutivo.

	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio			EM bilateral (n 59)	Sincrónicos	Metacrónicos
			1r (n 39)	2º (n 30)	3r (n 18)			
% pacientes intervenidos en cada grupo	22	16	10,3	16,7	27,8	28,8	29,5	29

Como todas las técnicas quirúrgicas pueden modificar el curso de la enfermedad hemos clasificado a los pacientes en “intervenidos” y “no intervenidos” sin analizar los resultados en función de cada técnica empleada, que no es el propósito de nuestro estudio.

5.2.5. Grado de incapacidad

En nuestro trabajo se ha valorado el grado de incapacidad con dos parámetros, uno objetivo y otro subjetivo, el índice vertiginoso y la escala gradual de 6 niveles de la AAO respectivamente.

El índice vertiginoso (142) es un indicador que refleja la entidad de las crisis ya que contempla conjuntamente la frecuencia con su duración. Cualquiera de estos dos aspectos , número y duración, separadamente presenta limitaciones en cuanto a la valoración real del grado de afectación funcional, es decir, un paciente podría presentar muchas crisis pero estas ser de corta duración y no

representar tanta limitación, como un número menor de crisis con mayor tiempo de duración.

En el grupo de pacientes con EMU se visualiza una reducción progresiva del índice vertiginoso relativo hasta el décimo año. A partir de ese momento los valores relativos de índice vertiginoso se mantienen estables con recaídas puntuales. Esto podría deberse a que, con el paso de los años, disminuyen en frecuencia las crisis tipo uno y dos pero no tanto las de tipo tres. Dado que la repercusión de estas últimas sobre el índice vertiginoso es mayor que la repercusión de las primeras, se estabiliza el resultado a pesar de disminuir la frecuencia total.

Mientras que en el grupo de pacientes con EMU el índice vertiginoso se sitúa inferior a 10 (sólo se acerca a este valor el primer año de evolución, con una reducción progresiva el resto de los años) en el grupo con EMB se sitúa en valores de 6-16 los primeros 9 años de la enfermedad y, a pesar de presentar después una reducción en su magnitud durante toda la evolución, se mantienen valores cercanos a 5 con exacerbaciones puntuales. Estas exacerbaciones podrían corresponder al mismo hecho que en el grupo de la EMU pero también al inicio de la enfermedad del segundo oído en aquellos pacientes con EMB metacrónica.

En los modelos clínicos-evolutivos de pacientes con EMU seguidos desde el inicio de la enfermedad se muestran diferencias en la evolución del índice vertiginoso. Esto es lógico ya que estos grupos se organizan en función del número de crisis/año en los primeros 10 años de la enfermedad, y mientras el primer modelo presenta un índice vertiginoso alto los primeros 4 años, que es

cuando presentan todas las crisis estos pacientes, el índice vertiginoso disminuye drásticamente al desaparecer las crisis los últimos años. Del mismo modo, el modelo número tres presenta un índice vertiginoso alto en todos los años de evolución ya que las crisis se presentan intermitentemente durante todos estos años. Por otro lado cabe remarcar que en los primeros 3-4 años de la enfermedad, donde todos los modelos presentan crisis, los modelos dos y tres presentan mayores valores del índice vertiginoso, mostrando un grado de afectación mayor.

En el caso de la incapacidad subjetiva valorada mediante la escala de la AAO, esta se ha simplificado en solo dos opciones: crisis leves y moderadas/graves según que el valor de esta fuera inferior e igual o mayor a tres puntos. En los grupos de EMU se ha analizado el nivel de incapacidad al final del seguimiento, lo cual refleja un modo estático como son las crisis al final del seguimiento del paciente (Tabla 51).

Estos datos muestran como en fases avanzadas de la enfermedad las crisis son percibidas y toleradas mejor y por lo tanto no limitan la vida de los pacientes. Es menor el porcentaje en aquellos pacientes en los que se ha realizado un seguimiento desde el inicio de la enfermedad. Posiblemente el seguimiento médico precoz, con un consejo terapéutico apropiado, sea determinante en como nuestros pacientes perciben la enfermedad.

Tabla 51. Nivel de incapacidad funcional referido por los pacientes al final del seguimiento por grupos de estudio como porcentaje de crisis moderadas/graves (puntuación >3 en la escala AAO)

	Total de pacientes	EM unilateral	EMU seguidos desde inicio
% Crisis moderadas/graves (>3)	24,6	22,4	11,1

En los grupos en los que se ha realizado un estudio evolutivo más minucioso, modelos clínicos evolutivos de la EMU y grupo de EMB, se ha valorado la frecuencia media de crisis percibidas como graves (>3 puntos en escala AAO) a lo largo de todo el seguimiento. Este análisis refleja de una manera más dinámica el grado de afectación percibida de cada paciente (Tabla 52).

Tabla 52. Frecuencia media de crisis referidas por los pacientes de cada grupo a lo largo del seguimiento como de carácter moderadas/graves

	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio			EM bilateral (n 59)
		1r (n 39)	2º (n 30)	3r (n 18)	
% Crisis moderadas/graves	11,2	11,15	7,55	17,45	31,4

Los pacientes del modelo evolutivo número tres percibieron un mayor número de crisis como de carácter moderado/grave durante la evolución de su enfermedad respecto al resto de pacientes con EMU, pero aún con más

frecuencia lo hicieron los pacientes con EMB. Este dato es otro indicador del grado de severidad de estas dos formas de enfermedad respecto al resto.

Como es de esperar existe un paralelismo entre el grado de afectación y el índice vertiginoso, observándose en ambos las mismas diferencias entre grupos y el mismo comportamiento evolutivo.

5.2.6. Cronograma de los síntomas de debut.

En todos los pacientes de nuestra serie la forma de debut mas frecuente fue la tríada de vértigo-acúfenos-hipoacusia; siendo más frecuente en las formas bilaterales como forma de debut del primer oído (50%) respecto a los pacientes con enfermedad unilateral (34,1%). La segunda forma de debut de la enfermedad más frecuente correspondió a la díada de hipoacusia y acúfeno, y la forma de debut más infrecuente es el debut con la díada de vértigo e hipoacusia. En todos los grupos estudiados se mantienen estas relaciones, con pequeñas diferencias (Tabla 53)

Tabla 53. Proporción de síntomas de debut de la EM según grupo de estudio o modelo evolutivo. V:Vértigo, H:Hipoacusia, A:Acúfeno.

	Total de pacientes (n 410)	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	EM bilateral (n 59)	
				1r oído	2º oído
V+A+H	33,8	34,1	27,9	50	12
A+H	20,3	20,4	20,9	19	63
V	20,1	18,9	17,4	19	5,2
H	9,8	10,2	17,4	1,7	10,3
A	7	7,7	7	0	3,5
V+A	6	5,3	7	8,6	1,7
V+H	3	3,4	2,3	1,7	3,5

Si analizamos las formas de debut por número de síntomas en los pacientes con EMU, estas se distribuyen de forma bastante equitativa, pero predominan sobre el resto los inicios monosintomáticos, seguidos del debut con la tríada y en menor frecuencia el debut con dos síntomas. No es así en el modelo clínico evolutivo número 3, donde la mitad de los pacientes presentan un debut monosintomático y solo un 11,1% debutan con la tríada sintomática (Tabla 54).

Tabla 54. Porcentaje de pacientes que han debutado en cada grupo con uno, dos o tres síntomas.

	Total de pacientes (n 410)	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio		
				1r (n 39)	2º (n 30)	3r (n 18)
% Inicio tríada	33,8	34,1	27,9	34,2	30	11,1
% Inicio bisintomático	29,3	29,1	30,2	23,7	33,3	38,9
% Inicio monosintomático	36,9	36,8	41,9	42,1	36,7	50

En el grupo de pacientes con EMU seguidos desde el inicio, el tiempo mediano hasta completar la tríada sintomática fue de 613 días (IQR 214 a 1012). En este grupo los pacientes que presentaron crisis de vértigo aisladas fueron los que más precozmente completaron la tríada con una mediana de 244 días (P25:122; P75 613), y aquellos que presentaron hipoacusia, 2191 días (P25: 357; P75:4017) o acufenos e hipoacusia, 1438 días(P25:365;P75: 4017) los que más tardaron en completarla. Si analizamos los resultados de todos los pacientes con EMU este tiempo hasta completar la tríada presento un valor mediano de 640 días (IQR 469 a 811 días). En este grupo los pacientes que presentaron crisis de vértigo junto con hipoacusia fueron los que más precozmente completaron la tríada con una mediana de 311 días (P25:201; P75

1096), y aquellos que presentaron vértigo y acúfenos los que más tardaron en completarla (876 días (P25: 321; P75:1374)).

Si analizamos por modelos clínicos observamos que existen diferencias en los tiempos medios en completar la crisis, siendo el modelo tres el que más se demora, 1882 días de media, mientras que el modelo uno y dos necesitan 1345 y 835 días respectivamente.

De acuerdo con lo expuesto podría plantearse la hipótesis de si existe una correlación entre el tiempo en completar la tríada clínica y la gravedad percibida de la enfermedad, así como la gravedad en cuanto al número de crisis en función del tiempo.

Aquellos pacientes con EMB metacrónica se demoraron un tiempo mediano de 7 años desde el debut de un oído hasta el debut del otro. Los casos sincrónicos se definieron como aquellos que presentaron menos de 365 días entre el debut de un oído y el contralateral.

La forma de debut del primer oído en la EMB es la tríada sintomática en el 50% de nuestros casos. En los casos metacrónicos, en los síntomas de debut de la enfermedad consideramos no valorar el vértigo como uno de estos síntomas ya que, a pesar que el paciente presente crisis de vértigo en ese periodo, no es identificable su lateralidad certeramente. Será la evolución y el resto de pruebas diagnósticas las que finalmente adjudicarán la lateralidad de esas crisis de vértigo, no obstante si lo son el acúfeno y la hipoacusia. En un 81,8% de los casos el segundo oído debutó con la asociación de hipoacusia y acúfenos. Seguramente dentro de estos se encuentran muchos que realmente

están debutando con la tríada sintomática pero en el momento inicial no se pudo atribuir a qué oído correspondían las crisis.

En los casos sincrónicos sí se ha podido valorar la tríada como síntoma de debut en ambos oídos ya que el paciente puede presentar, durante las crisis de vértigo, síntomas en ambos oídos. La asociación de vértigo más hipoacusia no se dio como forma de debut en ningún caso de EMB metacrónica, siendo la forma de debut más infrecuente para ambos oídos, del mismo modo que ocurre en los pacientes con EMU. Por otro lado la forma de debut más infrecuente en los pacientes con EMB sincrónica fueron los inicios monosintomáticos con hipoacusia y acúfenos.

En la tabla 55 se muestra como el debut de la EMB metacrónica presenta diferencias respecto a la EMU, siendo los inicios monosintomáticos menos frecuentes tanto en el primer como en el segundo oído, al contrario de lo que ocurre en la EMU. A pesar de la baja casuística de pacientes con EMB sincrónica, parece que la tríada sintomática es la forma de debut más habitual.

Tabla 55. Porcentaje de pacientes que presentan debut de la enfermedad con uno, dos o tres síntomas según la enfermedad es uni o bilateral.

	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	EMB		EMB	
			Metacrónica		Sincrónica	
			1r oído	2º oído	1r oído	2º oído
% debut con 3 síntomas	34,1	27,9	45,5	0	64,3	50
% debut con 2 síntomas	29,1	30,2	31,8	81,8	21,3	28,5
% debut con 1 síntoma	36,8	41,9	22,8	18,2	14,3	21,5

5.2.7. Evolución de las crisis de vértigo

La evolución de las crisis se ha reflejado mediante dos factores, el sumatorio de las crisis en un año y la incidencia media de crisis en cada año de evolución.

En la EMU durante los 10 primeros años de seguimiento presenta:

- Un valor máximo de incidencia anual de crisis de 7,56 crisis/año el primer año, con un descenso el segundo año a 4,36 crisis/año, y a 2,94 el tercer y cuarto año con una posterior estabilización el resto de años.
- Un valor máximo de crisis anuales promedio el primer año de 6,10 crisis, 4 el segundo año y 2,89 el tercer y cuarto año, con una estabilización en valores inferiores a 2 crisis el resto de años.

Al valorar la evolución más allá de 30 años observamos una reducción progresiva del número de crisis hasta valores promedio muy cercanos a 0.

La evolución de las crisis en la EMB también muestra valores máximos los primeros 5 años, con una posterior reducción progresiva pero a diferencia de la EMU, en los primeros años se alcanzan valores de crisis anuales promedio mucho mayores, con valores los primeros cuatro años de nueve, ocho, ocho y catorce respectivamente, con una posterior reducción progresiva más lenta hasta valores no tan inferiores como la EMU y con periodos de exacerbación muy marcados incluso pasados los 20 años. Al valorar la evolución mediante la incidencia promedio estos periodos de exacerbación se acentúan menos.

Si comparamos las dos formas de EMB(sincrónica y metacrónica) podemos observar que ambas presentan un mayor número de crisis los primeros 10 años con una reducción progresiva y exacerbación los años posteriores, pero hay dos diferencias:

- a) Los pacientes sincrónicos presentan un promedio de crisis anual mayor que los pacientes metacrónicos los primeros años.
- b) Los pacientes metacrónicos presentan durante más tiempo, y en mayor número periodos de exacerbación con incremento del número de crisis en años puntuales durante una situación de mayor o menor estabilidad.

Estas dos situaciones podrían explicarse por la suma en el tiempo de las crisis producidas por ambos oídos, en periodos de tiempo parecidos en los casos sincrónicos y en tiempo diferido en los casos metacrónicos.

La evolución de las crisis durante los 10 primeros años de enfermedad, en nuestro trabajo, define los diferentes modelos clínicos evolutivos en pacientes con EMU seguidos desde el inicio. Estos tres modelos se han seleccionado mostrando comportamientos diferenciales entre ellos.

En el primer modelo se evidencia un variable número de crisis durante varios años consecutivos los primeros años de enfermedad.

El segundo modelo corresponde a una evolución similar al primer modelo con un periodo de recaída posterior, es decir con crisis al menos un año después de varios años sin crisis desde el periodo inicial.

El último modelo corresponde al modelo de mala evolución, que presenta crisis en al menos 7 años de los 10 años estudiados. Estas se pueden presentar de una manera continua o con un periodo inicial de varios años y posteriormente múltiples periodos de recaída.

En función de estos tres patrones hemos podido observar diferencias ya comentadas en los apartados anteriores que, a pesar de no ser siempre significativas, muestran un comportamiento diferencial entre los diferentes patrones en cuanto a:

- Síntoma de debut de la enfermedad
- Grado de incapacidad
- Tratamientos quirúrgicos o ablativos.
- Sexo
- Crisis de Tumarkin

- Evolución de la audición

5.2.8. Evolución de la audición

En todos los grupos de pacientes con EMU se reflejó un umbral tonal promedio que corresponde a una hipoacusia de grado moderado, con mayor grado de pérdida en frecuencias graves al inicio del seguimiento de la enfermedad. Estos umbrales evolucionaron a grado severo al final del seguimiento, manteniéndose un mayor grado de pérdida en frecuencias graves.

Al analizar el grado de hipoacusia según el modelo clínico se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo la pérdida auditiva en el promedio de todas las frecuencias, en frecuencias graves y en moderadas de 15-20 dB menor en el modelo uno respecto al dos y tres (Tabla 56).

Tabla 56. Pérdida en dB tras el seguimiento de la enfermedad según grupos y frecuencias.

	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Modelos clínicos evolutivos EM seguidos desde inicio		
			1r (n 39)	2° (n 30)	3r (n 18)
Pérdida pantonal	21,13	26,56	15,56	37,78	31,71
Pérdida 250,500, 1000 Hz	21,96	27,53	16,15	39,61	32,03
Pérdida 2000, 3000, 4000 Hz	20,30	25,59	14,96	35,94	31,39

En el caso de los pacientes con EMB se valoró la audición en ambos oídos también al inicio y al final del seguimiento. Estos pacientes, al igual que los pacientes con EMU, presentaron unos umbrales tonales promedio al inicio del seguimiento de grado moderado que evolucionaron a grado severo al final del seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre pérdidas promedio para frecuencias graves y agudas.

Al comparar las pérdidas promedio para frecuencias agudas, frecuencias graves y todas las frecuencias entre los pacientes sincrónicos y metacrónicos, se observaron diferencias significativas en frecuencias graves entre estos dos grupos, presentando una pérdida promedio en frecuencias graves en pacientes sincrónicos de 36,71 dB, y en pacientes metacrónicos de 28,35 dB. En todas las frecuencias y en frecuencias agudas también se encontraron diferencias entre estos dos grupos, aunque no significativas.

En los casos metacrónicos el primer oído presentó un mayor grado de pérdida respecto al segundo oído. Esto podría deberse a que se está valorando la última audiometría del seguimiento del paciente, en la que el primer oído lleva más años enfermo que el segundo oído, por lo que es de esperar que presente mayor pérdida. Sería conveniente valorar el grado de pérdida pasado el mismo número de años en cada oído del mismo paciente.

5.2.9. Factores de riesgo asociados a la conversión de EM unilateral en bilateral.

El estudio de casos y controles anidado en una cohorte nos ha permitido estudiar y comparar en el mismo momento de su evolución un paciente con EM bilateral metacrónico, justo antes del debut de la enfermedad del mismo oído, con un paciente con EM unilateral que presenta los mismos años de evolución. Al realizar esta comparación hemos podido analizar que factores se asocian al desarrollo de la EM metacrónica en aquellos pacientes que presentan una EMU. A pesar de que ninguno de los resultados es estadísticamente significativo, sin poder descartar con certeza el poder del azar, el número de síntomas de debut sería uno de estos factores, por cada incremento de un síntoma de debut se multiplicaría por 1,3 el riesgo de padecer una EMB metacrónica.

Mucho más llamativo es el papel de la migraña. En este caso, el padecer migraña multiplica por 2,88 el riesgo de padecer una EMB metacrónica en aquellos pacientes con EMU. Este hecho hace pensar que la migraña ya muy relacionada con la EM presentaría un argumento más para que acabe tratándose de EMB metacrónica.

5.3. Discusión de los resultados en relación a las hipótesis planteadas y a lo publicado por otros autores.

5.3.1. Descriptivos generales

En nuestra muestra de estudio la edad media de debut de la EM fue de 45,9 años, cifra que concuerda con la mayoría de los trabajos y revisiones hasta el momento (20,21,24,46,48,56). El modo de valorar la edad de inicio de la enfermedad no coincide en todas las publicaciones. La mayoría la consideran la fecha de aparición de la primera crisis de vértigo. En los trabajos que establecen la edad de inicio cuando se completa la tríada sintomática, la edad promedio se sitúa en un rango entre 45-50 años.

En nuestro trabajo existe una diferencia de más de 3 años entre la edad promedio de la primera crisis vertiginosa en pacientes unilaterales y bilaterales, 46,7 respecto a 50,1. Estos datos no concuerdan con el trabajo de Clemmens (146) donde los pacientes con EMB presentaron un debut significativamente más precoz que la EMU, 47 años y 40 años respectivamente. Nuestros resultados están más próximos a los de House et al. (137) cuyos pacientes con EMB presentaron una edad de debut de la enfermedad de 55,1 años.

En la mayoría de los trabajos la proporción de mujeres y hombres con EM es muy similar, con una leve preponderancia en el sexo femenino (21,23,46,147). En algunos trabajos estas proporciones son muy diferentes, con porcentajes de mujeres de hasta el 80% (18,22). En nuestro estudio obtenemos una proporción de 55,4% hombres y 44,6% mujeres. Esta mayor proporción de hombres se presenta en todos los grupos exceptuando en el modelo clínico número tres donde la proporción de hombres es del 39%. Esto podría relacionarse con la mayor prevalencia de migraña en el modelo tres y en la EMB, dado que la migraña es más frecuente en mujeres que en hombres.

5.3.2. Factores de comorbilidad

Al comparar los datos respectivos a la proporción de pacientes con hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus hemos observado como estos en gran parte de las ocasiones presentan valores inferiores a la población general (148–150) (Tabla 57).

Tabla 57. Comparación proporción pacientes con factor de comorbilidad determinado respecto a prevalencia de estos factores en diferentes estudios sobre población española de mediana edad.

	EM seguidos desde inicio (n 87)	EM bilateral (n 59)		Estudio DARIOS	Estudio Valdés et al.	Estudio Sanchez-Chaparro et al.
		Sincrónicos	Metacrónicos			
Diagnóstico de Hipertensión arterial	24,1	26,6	11,4	29	-	22,1
Diagnóstico de Dislipemia	17,2	13,3	4,5	32-35	-	64,2*
Diagnóstico de Diabetes mellitus	10,3	0	4,5	10-13	10-15%	6,2**

**Corresponde a formas de dislipemia que incluyen colesterol total ≥ 200 mg/dl, cLDL ≥ 160 mg/dl, triglicéridos ≥ 200 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl en varones o < 50 mg/dl en mujeres * Valores correspondientes a hiperglucemia >110 .

Hasta la fecha no se ha descrito que la EM sea un factor protector frente a ninguna de estas entidades, por lo que creemos que pueden existir una serie de sesgos que menosprecian la prevalencia de estos factores de comorbilidad en nuestra serie.

Esto sesgos posiblemente sean debidos a:

Sesgo de no respuesta: Muchos pacientes menosprecian estas entidades y no las consideran como una enfermedad si no se les pregunta concretamente

sobre su padecimiento de o sobre las medicaciones que toman habitualmente. Este sesgo podría incrementarse en una consulta de Otoneurología porque el paciente no las relaciona con su EM.

Sesgo en la recolección de datos: el entrevistador, al suponer que estos factores presentan baja asociación con la EM, presenta menor interés e intención al preguntar por ellos, y la medición de estos se limita a las respuestas del propio paciente. La no existencia de criterios objetivos en la medición de estos datos también se considera un posible sesgo de recolección.

Estos 3 ítems se preguntan en la primera visita médica y, en muchos de los participantes, seguramente se ha desarrollado una de estas comorbilidades durante el transcurso y evolución de su EM. En algunos casos se ha incluido en visitas sucesivas si el paciente informa del reciente diagnóstico de una DM o HTA pero es probable que exista una pérdida de información por este hecho.

Se trata de sesgos de tipo no diferencial que se reparten por igual en toda la muestra y que no dan lugar a asociaciones o estimaciones erróneas sino a reducir el valor de las asociaciones o estimaciones existentes.

A pesar de lo comentado previamente, en el trabajo de Pieskä et al.(151), donde se analizan datos procedentes del instituto nacional de estadística Finlandés de 350 pacientes con EM, la proporción de pacientes con diferentes factores de comorbilidad presenta similitudes respecto a nuestra muestra tal y como se refleja en la tabla 58.

Tabla 58. Comparación proporción de pacientes con diferentes comorbilidades asociadas según subgrupos y según estudio de Pieksä et al.

	Total de pacientes (n 410)	EM unilateral (n 327)	EM seguidos desde inicio (n 87)	Estudio Pieksä
Hipertensión arterial	18,5	19,6	24,1	30
Dislipemia	13,9	15,9	17,2	9,7
Diabetes mellitus	6,6	7,3	10,3	8,3

En este estudio además se refleja como el mal control diabético condiciona y modifica negativamente la evolución de la enfermedad.

El trabajo de Warninhoff et al (152) analiza la prevalencia de estas enfermedades en pacientes con EM, 63% presentan hipertensión arterial y 18,2% diabetes, pero la muestra analizada, once pacientes con EM, es considerablemente menor a la nuestra y a la del estudio previo.

Migraña vestibular

En 2012, se publicaron los criterios diagnósticos de migraña vestibular(13). Pero, desde algunos años antes, se consideraba la migraña vestibular como una entidad diferenciada de la EM. Es difícil conocer desde que fecha los trabajos que pretenden conocer la prevalencia de migrañas en pacientes con EM no se encuentran sesgados por la existencia de pacientes con migraña vestibular

dentro de las series de pacientes con EM, por lo que la discusión de esta parte la hemos realizado con estudios publicados a partir de 2012. A pesar de la aparición de nuevos criterios diagnósticos para la EM en 2015(2), que en parte pretendían marcar la diferenciación con la migraña vestibular, todavía existen diferencias entre las publicaciones que hacen pensar que estas dos entidades se encuentran directamente relacionadas.

Clemens et al.(153) en 2012 en una serie de 193 pacientes con EMU y 31 pacientes con EMB, muestran una prevalencia de cefaleas de tipo migrañoso del 10% y del 41% respectivamente. Estas diferencias entre EMU y EMB, así como la proporción de pacientes con EM, son similares en nuestro caso. En nuestra serie, el 12,2% de los pacientes con EMU refirieron padecer migrañas, que aumentó hasta el 17% en el modelo clínico número tres, el de peor evolución. En los pacientes con EMB lo refirieron un 20% de los sincrónicos y un 11,4% de los metacrónicos.

A pesar de esta relativa congruencia la mayoría de la bibliografía muestra una prevalencia de migrañas discordante en los pacientes con EM. Radtke et al.(15) y Gopen et al.(16), en 2002 y 2009, previa definición de los criterios para migraña vestibular, mostraron en sus series prevalencias de migrañas en pacientes con EM de 56% y 4,5% respectivamente. Por otro lado, Ray et al.(154) y Ghavami et al.(155) ambos en 2016, presentaron unos resultados de 27,5% y 51% respectivamente.

Teniendo en cuenta que la migraña es padecida aproximadamente por el 12% de la población (156) es posible que en nuestra muestra se encuentre infraestimada. El motivo podría ser que, en los primeros años de recogida de

datos, no fuéramos suficientemente cautelosos en la valoración de la migraña ya que por entonces la relación migraña-EM no tenía la relevancia que tiene actualmente.

5.3.3. Crisis de Tumarkin

El porcentaje de pacientes que padecen crisis de Tumarkin varía entre los diferentes estudios. La mayoría de los trabajos refieren la presencia de crisis de Tumarkin en el 5-15% de pacientes que padecen la EM (157–160). El trabajo de Gurköv et al. en una muestra de 249 casos, presenta una prevalencia de pacientes con crisis de Tumarkin del 13,5% (160), resultado semejante al obtenido en nuestra serie, con una proporción de pacientes que han referido crisis de Tumarkin del 12,2%. Por otro lado existen trabajos que observan prevalencias mucho mayores, como el de Morales et al.(161) con un tamaño muestra reducido, el de Pyykkö et al.(38) con una muestra de 602 pacientes de los que el 49% refirieron en algún momento haber padecido una crisis de Tumarkin durante la evolución de la enfermedad, y el de Havia et al. con un porcentaje de 42,56% en 243 pacientes(162).

5.3.4. Tratamientos quirúrgicos

Nosotros hemos considerado tratamientos quirúrgicos a todos los tratamientos en los que se realiza una intervención sobre el oído interno o el nervio vestibular, bien sea quirúrgica o químicamente (gentamicina intratimpánica).

La realización de las diferentes técnicas quirúrgicas ha evolucionado a lo largo del tiempo por la aparición de nuevos procedimientos. Nuestra serie no es indiferente a estos hechos y se puede apreciar una clara evolución, disminuyendo el uso de técnicas más agresivas para ,progresivamente ,adoptar tratamientos más sencillos y con menos efectos secundarios.

No es factible realizar la planificación de un estudio simple o doble ciego para evaluar los efectos quirúrgicos sobre la EM. Solo hemos podido identificar dos artículos de Bretlau et al. en 1989(163) y Thomsen et al. en 1998(164) que hayan realizado ensayos controlados aleatorios de pacientes intervenidos por EM. Estos hechos reflejan la falta de evidencia de la que disponemos para el uso de los diferentes tratamientos quirúrgicos. A pesar de esto, existen muchos trabajos que valoran la eficacia de las diferentes opciones quirúrgicas (165–169).

La proporción de pacientes intervenidos en los diferentes trabajos es muy variable. Kitahara et al.(170) refiere que alrededor del 10-20% de pacientes con EM son refractarios a los tratamientos médicos habituales y requieren de tratamientos quirúrgicos. Estos datos concuerdan con los nuestros, donde la proporción de pacientes intervenidos en la EMU es de 16%, incrementándose hasta el 27% en el modelo evolutivo número 3.

En la serie de Green et al. (48) de 1991 la proporción de pacientes intervenidos fue de 34% en una serie de 103 pacientes. En otra serie de 71 pacientes solo se intervinieron 3 pacientes(23),y en la serie de Havia et al.(18), de 243 pacientes, solo 10 requirieron de una descompresión del saco endolinfático. Esto muestra como no existe ningún criterio claro para la indicación quirúrgica

y en la mayoría de los casos esta muy relacionada con el conocimiento y la experiencia del cirujano.

5.3.5. Grado de incapacidad

El modo de valorar el grado de incapacidad que provoca en el paciente la EM varía en los diferentes trabajos que han abordado este problema (22,24). Nosotros hemos utilizado dos variables para su estudio, el índice vertiginoso y el nivel de incapacidad según la escala de la AAO.

El índice vertiginoso es un valor determinado por la frecuencia y la duración de las crisis (142) y se correlaciona directamente con el grado de incapacidad que provocan. En nuestro trabajo, el grado de incapacidad se ha determinado por el porcentaje de crisis moderadas/graves (valor mayor a tres en la escala de seis puntos de la AAO) referidas por los pacientes.

Los pacientes con EMU refirieron, durante la evolución de su enfermedad, un 11% de las crisis percibidas como moderadas o graves. Esto contrasta con el alto grado de incapacidad reflejado en algunos trabajos (43,171). Dado que la mayor parte de los episodios de vértigo ocurre en los primeros años de la enfermedad el mayor grado de deterioro funcional aparecerá entonces y disminuirá paulatinamente con el paso del tiempo (172). La influencia del periodo inicial no puede reflejarse en nuestra valoración porque la valoración del grado de incapacidad se ha realizado en unos casos al final del seguimiento de la enfermedad y en otros se ha valorado el grado de incapacidad promedio durante toda la evolución.

Al valorar gráficamente la evolución de la frecuencia relativa de crisis moderadas/graves en la enfermedad unilateral (Figura 16) podemos ver cómo, a partir de los 20 años de evolución, existe un incremento sustancial de su porcentaje, coincidiendo con lo referido por otros autores (18,173): los pacientes que presentan un seguimiento mayor a 20 años, presentan un menor número de crisis de vértigo, pero estas son de mayor duración y percibidas con mayor agresividad.

5.3.6. Cronograma de los síntomas de debut.

La comparación entre diferentes series para la valoración de la cronología de los síntomas de debut de la enfermedad presenta una dificultad añadida, los cambios en los criterios diagnósticos de la EM. Trabajos de hace años presentan series de pacientes con EM diagnosticados solo con dos síntomas, sin que se cumplan todos los criterios actuales para el diagnóstico de la EM. En la tabla 59 se muestra las diferentes proporciones de pacientes según el síntoma de debut de la enfermedad y aquellos síntomas más frecuentemente referidos en la bibliografía. Hay que destacar que nuestra serie y en la de Belinchón(34), se muestra mucho más detalladamente cada síntoma.

Tabla 59. Proporción de pacientes según el síntoma de debut en diferentes trabajos publicados.

Artículo	Año Publicación	n	% debut con tríada sintomática	% debut síntomas auditivos			% debut vértigo
				H	A	H+A	
Castellano(174)	1951	300	0,6	9,3	16,3	-	58,2
Enander(52)	1967	334	41*	22	-	-	37
Thomas (175)	1971	318	9	24,8	6,2	-	50
Wladislavosky(36)	1984	180	7,2*	42			50,5
Charachon(21)	1989	92	48	21			21
Stahle(176)	1991	161	44	-	-	-	-
Ralli(35)	1995	170	33	45			14
Havia(162)	2002	243	38	13	5	15	11
Belinchon(34)	2012	237	40,5	6,6	6,6	19,8	13,7
Pyykkö(33)	2013	340	38	13	5	15	21

H: Hipoacusia, A: Acúfeno, n: tamaño muestral. *En estos trabajos se diagnostica la EM como conjunción de síntomas cocleares y vestibulares, sin especificar la existencia de la tríada típica. La línea negra diferencia los estudios anteriores y posteriores a 1985 (año de la primera definición de EM de la AAO)

Hasta 1985, los criterios diagnósticos de la EM no requerían de la tríada sintomática para el diagnóstico de la EM, por lo que podían incluirse otras entidades. Por el mismo motivo, en los trabajos previos a esta fecha la proporción de pacientes que debutan con la tríada clínica son muy inferiores. A partir de los criterios de 1985 la mayoría de los pacientes con EM presenta

cifras más ajustadas de pacientes que debuten con la tríada sintomática, 33-48%. En nuestra serie se presenta en el 33,8% de todos los pacientes y 34,1% de los pacientes con EMU. La segunda forma de debut más frecuente, en nuestra serie, es la conjunción de hipoacusia y acúfeno, un 20,3%, datos similares a lo mostrados por Havia, Pyykkö y Belinchon. Esto nos permite pensar que, en el inicio, los casos más agresivos conseguirían sobrepasar la cóclea y afectar a todo el oído interno mientras que los menos agresivos quedarían relegados al laberinto anterior. El tiempo entre la aparición del primer síntoma y la presencia de la tríada sintomática también es muy variable. El trabajo más preciso al respecto es el de Belinchon et al.(34). No obstante, la comparación de nuestros resultados con este estudio esta sesgada por compartir parte de los pacientes lo que favorece que los resultados sean similares. En este trabajo, cuando la forma de debut fue vértigo e hipoacusia se completó la tríada más precozmente, en 0,56 años de mediana, mientras que cuando la hipoacusia se asoció a acúfeno la tríada apareció más tardíamente, 2,32 años. Otro trabajo que presenta resultados con bastante precisión es el de Charachon et al.(21), en el que cuando el vértigo es el primer síntoma la hipoacusia aparece en un promedio de 4,5 años y, cuando es la hipoacusia, el vértigo aparece en un promedio de dos años; en cambio cuando se inicia la enfermedad con acúfenos la tríada se completa en un promedio de 2.5 años. En nuestro trabajo, en el grupo de pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad, y por lo tanto en el grupo que mayor precisión disponemos para valorar la aparición de la sintomatología, la forma que más precozmente completaba la tríada fueron las crisis de vértigo aisladas, en una mediana de 613 días (1,7 años) y la formas que más se retrasaron fueron aquellas que presentaban hipoacusia, 2191 días (6 años) o acufenos e hipoacusia, 1438

días(3,93 años). Estos últimos valores de las formas que más se retrasaron creemos que seguramente se encuentren incrementados por la dispersión de la muestra, por lo que para realizar comparaciones con el resto de trabajos sería más conveniente tener en cuenta los datos de todos los pacientes con EMU. En este grupo, los pacientes que presentaron crisis de vértigo junto con hipoacusia fueron los que más precozmente completaron la tríada con una mediana de 311 días (0,85 años), y aquellos que presentaron vértigo y acúfenos, 876 días (2,4 años) los que más tardaron en completarla.

Pyykkö(33) refiere que en el 21% de los pacientes el diagnóstico mediante la tríada tarda en establecerse entre 1 y 4 años. En el 11% de los individuos, la diferencia de tiempo entre la pérdida de audición y el vértigo es de 5 a 10 años, y en el 9%, la diferencia es de más de 10 años. Wladislavosky(36) refiere que el tiempo entre la aparición del primer síntoma hasta que se establece la tríada es menor a un año.

El resto de trabajos presentan resultados con menor precisión y mayor ambigüedad. Según Ralli(35) el tiempo en completar la tríada se encuentra en un rango entre 5-30 años, según Enander(52) de 1-10 años y Thomas(175) alrededor de 5 años,

5.3.7. Evolución de las crisis

La comparación de resultados de evolución de las crisis entre los diferentes trabajos que han estudiado esta variable es difícil por diversos motivos:

- a) El sistema de valoración no es homogéneo

- b) El tamaño muestral no es suficiente
- c) El seguimiento es de poco tiempo
- d) Muchos estudios son transversales, con menos consistencia.

Nuestro trabajo puede considerarse más apropiado y fiable porque es longitudinal y con un seguimiento considerable de pacientes instruidos en recoger y anotar el número de crisis que han padecido en cada periodo temporal.

La evolución natural de la EM muestra un descenso progresivo de las crisis de vértigo con el paso de los años, pero este descenso no es constante, ni predecible, y varía en función de cada paciente.

Friberg et al.(17), en el seguimiento a 161 pacientes un mínimo de 9 años, evidenciaron una reducción progresiva del promedio del número de crisis anuales. Esta reducción no era tan notable en aquellos pacientes seguidos más de 20 años, con una media de 3-4 crisis/año.

Green et al.(48), en una muestra de 119 pacientes, al inicio de la enfermedad el 32% refirieron padecer crisis semanales respecto a un 34% mensualmente. 108 (90%) pacientes presentaron un seguimiento mínimo de 9 años de evolución y en ese momento de la enfermedad, el 54% refirió no padecer ya ninguna crisis vertiginosa, el 30% que se habían reducido sustancialmente, el 17% que las crisis que presentaban eran de mayor intensidad e iguales en el 5%. Además concluyeron que, según su casuística, la EM alcanza una meseta en la que disminuye la frecuencia de episodios vertiginosos, esta meseta parece situarse en un lugar entre el inicio de la enfermedad y los 9 años de evolución.

Tokumasu et al. (23,47), describieron un promedio de 4,5 crisis de vértigo anuales en una revisión retrospectiva de 70 pacientes diagnosticados de EM. Clasificaron los pacientes en 5 grupos, en función del momento del debut de la enfermedad (<1 año, 1-3 años antes, 3-8 años antes, 8-15 años antes, >15 años antes). Observaron como las crisis vertiginosas/año se reducían con la evolución de la enfermedad hasta el último grupo, >15 años desde el debut, donde hay un aumento del número de crisis/año respecto al grupo previo.

Posiblemente, el trabajo que estudia mas detenidamente la evolución temporal de la EM es el de Pérez-Garrigues et al.(46) que siguieron la evolución de 588 pacientes. En este trabajo se observó cómo existe un rápido descenso en el número de crisis anuales en los primeros 8 años de la enfermedad, con una posterior meseta o estabilización y una leve disminución progresiva en los 10 años posteriores,. Además se estudió la posibilidad de que, un paciente sin crisis un año continuara sin crisis el año siguiente, durante los primeros 9 años de la enfermedad. Hallaron que el 70% de los pacientes que no habían padecido crisis un año permanecían sin crisis al año siguiente y por otro lado, aquellos que habían padecido crisis tenían una probabilidad ligeramente superior al 50% de padecer crisis el año siguiente.

Stahle et al.(176) observaron una disminución progresiva de las crisis después de un seguimiento de 20 años. Durante este período de seguimiento el número medio de ataques anuales varió de 6 a 11 por año. Después de estos 20 años, la frecuencia disminuyó a una media de tres a cuatro ataques por año.

En nuestro trabajo se puede ver como en los pacientes con EMU existe una reducción progresiva del promedio de crisis anuales hasta el quinto año con

una estabilización a partir de este año. Estos datos son congruentes con el resto de trabajos. No obstante, a sabiendas que esta era la evolución general y promedio de los pacientes con EM, al valorar individualmente cada paciente con EMU seguido desde el inicio observamos como los 10 primeros años de la enfermedad existían evoluciones muy dispares entre pacientes por lo que decidimos agruparlos en tres patrones en función de la evolución del número de crisis.

En nuestra casuística en aquellos pacientes que presentaron una evolución de más de 20 años no se evidenció un incremento sustancial del número de crisis anuales, como refieren otros autores.

5.3.8. Evolución de la audición

La audición es el parámetro objetivable estudiado con más frecuencia. Su conocimiento es de suma importancia al ser la única prueba diagnóstica necesaria en la EM. La mayoría de los trabajos valoran cuantitativamente la pérdida auditiva en función de la evolución de la enfermedad pero también se ha estudiado que frecuencias son las más afectadas, la repercusión de las fluctuaciones auditivas, la correlación entre la pérdida auditiva y las crisis de vértigo, etc.

En nuestro trabajo hemos realizado un análisis del nivel de pérdida auditiva durante la evolución de la enfermedad, no solo en el promedio de todas las frecuencias sino también en el promedio de las frecuencias graves (250,500,1000 Hz) y agudas (2000,3000,4000 Hz).

Los diferentes trabajos publicados hasta la fecha difieren en algunos aspectos como las frecuencias utilizadas para el cálculo del PTA (Umbral tonal promedio) , tiempo de seguimiento de los pacientes, momento de la evolución de la EM en el que se realiza la valoración auditiva y análisis de los datos por lo que, a pesar de mostrar en la tabla los resultados conjuntamente, también se valoraremos individualmente las diferencias (Tabla 60).

En la mayoría de los pacientes con EM predomina una pérdida inicial en frecuencias graves que evoluciona hacia un deterioro global de la audición. Existen trabajos que han definido el patrón audiométrico más frecuente en la EM. Según Enander y Stahle(52) el 60% de los pacientes con EM presentan curvas planas y, solo el 17%, presentan una curva con mayor pérdida en frecuencias graves. Green et al.(48) observaron esta proporción en el 66% y 25% de los casos respectivamente. Por otro lado, en la serie de Lee(49) la forma más frecuente (50,65%) es la curva con pico en 2000Hz. Belinchon et al. (55) analizaron la evolución auditiva corrigiendo los hallazgos en función de la edad del paciente y demostraron que, a pesar de que lo más frecuente sea encontrarnos una curva plana, la afectación auditiva ocurre sobretodo en frecuencias graves, siendo la hipoacusia en frecuencias agudas fruto en parte al efecto de la presbiacusia. Posteriormente, Hoa(58), observó la presencia de fluctuaciones congruentes entre ellas en todo el espectro frecuencial, que supondrían la afectación de toda la cóclea, por lo que la EM, a pesar de actuar en mayor medida e inicialmente en frecuencias graves también produce una alteración en frecuencias agudas.

Tabla 60. Comparación entre diferentes trabajos respecto al grado de pérdida auditiva en EM y EMU.

Estudio	Año	Número de pacientes	Umbral tonal promedio(dB)	Porcentaje de pacientes (%)	Tiempo de seguimiento
Enander y Stahle(52)	1967	334	52	100	Al menos 5 años
Stahle y Bergman(177)	1967	356	57	100	Durante más de 10 años
Stahle(178)	1976	356	55	100	Durante 14 años, especialmente los dos primeros años
Wladislavosky(36)	1980	163	21-35	34,4	Durante 30 años
			36-49	22,7	
			50-64	12,2	
			>75	6,6	
Friberg(17)	1984	161	50	100	Después de 5-10 años
			>50	82	Después de 21 años
Charachon(21)	1989	92	54	-	Después de 3 años
Green(48)	1991	108	Ausencia audición	47	Después de 9 años
			Ausencia audición	48	Después de 14 años
Tokumasu(47)	1995	26	30-50 dB	100	Después de 8 años
Katsarkas(179)	1996	475	40-50	-	Seguimiento hasta los 10 años
Belinchon(55)	2011	235	Progresión hasta 70	-	1 a 31 años
Montes-Jovellar(147)	2011	153	54 +/- 21	-	Promedio duración enfermedad 5,4 años
Hoa(58)	2015	321	HNS severa	15	Mediana de 16,7 meses
Gürkov*(160)	2018	249	Pérdida 40	100	72 meses

No se han incluido trabajos que solo valoraran EMB. Formato de la tabla y algunos de los datos provienen del trabajo de Huppert et al.* En este trabajo se valora la pérdida auditivo del oído enfermo respecto al PTA del oído no enfermo.

Aunque el propósito de nuestro trabajo no ha sido definir el patrón auditivo de nuestra muestra, al analizar los resultados auditivos promedio de nuestros pacientes al inicio y final del seguimiento, observamos como se genera una curva audiométrica con un pico en la frecuencia 2000 y una mayor pérdida dependiendo de las frecuencias graves (Figuras 23 y 26). Al analizar las pérdidas durante el seguimiento según frecuencias en todos los grupos observamos que estas son mayores en frecuencias graves respecto a las agudas, pero las diferencias son mínimas. Nuestro trabajo no corrige la audición según la edad del paciente ni estratifica la mayoría de los pacientes en función del tiempo de seguimiento, por lo que seguramente estas diferencias entre frecuencias serían mayores si se corrigiera la audición por edad o se valorarían las audiometrías una vez estabilizada la enfermedad y no mucho más tarde como es el caso de muchos de nuestros pacientes, cuando el efecto de la presbiacusia es mucho más relevante.

Al analizar nuestros valores audiométricos promedio por frecuencias al final de seguimiento, estos son mayores a los mostrados en los trabajos de la tabla pero no se puede comparar exactamente ya que en nuestro caso no hemos realizado un PTA promedio sino el promedio audiométrico por frecuencias. Este promedio para EMU se encuentra entre 69 dB en 2000 Hz y 80 dB en 250 Hz. Si bien es cierto que la mayoría de trabajos presenta un seguimiento inferior a nosotros, que disponemos de un seguimiento desde un día a 40 años. En nuestro trabajo, al no disponer de análisis audiométricos intermedios y la posibilidad de realizar grupos en función del tiempo de evolución, el factor más fácil de analizar es el grado de pérdida auditiva de cada paciente, siendo este más congruente con la literatura mostrada.

En algunos trabajos (46), observan que, durante los primeros años de enfermedad coincide el mayor grado de hipoacusia con más prevalencia de crisis vertiginosas pero, posteriormente, las crisis van remitiendo o desaparecen y la pérdida auditiva perdura(175,179). Por otro lado, en el trabajo de Sato et al.(56), en el grupo de mal pronóstico auditivo existe un deterioro auditivo de 3dB tras las crisis de vértigo; este mismo deterioro ocurre en el grupo de buen pronóstico, pero en este caso es reversible. Estos mismos autores concluyen que, a pesar de estos resultados, las crisis de vértigo tienen poco efecto en la evolución de la audición, debido al comportamiento independiente que presentan a largo plazo. Según la teoría de Schudneck(180) la pérdida auditiva sería fruto de un daño ciliar producido por el hídrops endolinfático, y las crisis estarían producidas por microrroturas en la membrana endolinfática debido al aumento puntual del hídrops endolinfático. De esta forma se explicaría la evolución, en ocasiones congruente, entre crisis e hipoacusia por el hídrops, y en ocasiones su curso independiente, ya que no siempre existirán ruptura de la membrana endolinfática durante el hídrops mismo. Por otro lado, las rupturas dejarían de existir en fases avanzadas de la enfermedad debido a cambios degenerativos y atróficos, mientras que el daño progresivo en las células ciliadas persistiría más tiempo.

En nuestro trabajo, en los modelos evolutivos en los pacientes con EMU, existen diferencias significativas entre la pérdida auditiva de cada modelo. El modelo número uno, en el que se padecen crisis durante un menor tiempo, existe un menor grado de pérdida auditiva respecto a los otros dos grupos. Esto podría atribuirse a que al tener crisis menos tiempo la audición se preserva en un mayor grado. Pero no es congruente al valorar el grado de pérdida de los

otros dos modelos, ya que en el modelo número dos la pérdida auditiva promedio es mayor respecto al modelo número tres donde existe una mayor severidad en cuanto a la evolución temporal en función de las crisis de vértigo.

5.3.9. Enfermedad de Ménière bilateral

La proporción de pacientes con EMB es uno de los conceptos que mayores diferencias presenta en la revisión bibliográfica. Las proporciones varían desde el 2 al 78% de los pacientes con EM(6). Sin embargo, si se considerase la EMB como la combinación de síntomas clínicos y datos audiométricos, la proporción se reduciría a 2-47%(51). En nuestra serie la proporción fue del 14,4%, pero si descartamos aquellos casos que no se pudo confirmar la lateralidad, 24 pacientes, la proporción se incrementa al 15,3%.

Un estudio de 2009 que evaluó 1368 casos de novo en cuatro intervalos durante 30 años, presentó una proporción de casos de entre 9,2-16,2%(181).

Los diferentes trabajos valoran de un modo diferente la proporción de pacientes con EMB, desde la existencia de pequeños cambios audiométricos en el oído contralateral en los trabajos más antiguos, al cumplimiento de los criterios diagnósticos en los más recientes En la serie de 126 pacientes con EMU de Pérez et al. (138) solo el 5% de los pacientes evolucionaron a EMB considerándose el diagnóstico de esta como las fluctuaciones de audición y la aparición de un acúfeno en oído contralateral, así como la existencia simultanea o en un periodo temporal reducido de crisis de vértigo. En cambio si se consideraban solo los cambios audiométricos, como una pérdida mayor a 25dB sobre el umbral tonal en 500 y 250 Hz, la proporción de pacientes

aumentaba a 16% y, si solo se consideraba en la frecuencia 250Hz, a 29%. House et al.(137) observaron la afectación del oído contralateral en un 11% de los casos de inicio y 14% durante el seguimiento, pero solo se consideraron aquellos que presentaron cambios audiométricos o hídrops coclear, que corresponderían a un 6,5% al inicio y un 26% durante el seguimiento. Los autores insisten en la necesidad de unos criterios más exigentes que considerar solo la hipoacusia en el oído contralateral, ya que de los pacientes que la presentaban solo el 33% evolucionó a EM.

En nuestro trabajo, para el diagnóstico de EMB, en el segundo oído debe haber hipoacusia y/o fluctuación auditiva, acúfenos y crisis de vértigo. Pero, al constatar estos síntomas de debut del segundo oído en los pacientes con EMB metacrónica, no se tiene en cuenta el vértigo como síntoma inicial ya que consideramos que, a pesar de que exista fluctuación de la audición y acúfenos en el oído en ese momento no se puede asegurar qué oído es el que está produciendo las crisis de vértigo; serán la evolución de la enfermedad y las pruebas las que nos confirmarán nuestra sospecha diagnóstica. Por este motivo, en los pacientes con EMB metacrónica que inician la enfermedad en el segundo oído, dentro de los 81,8% que reflejamos que se inician con la tríada hipoacusia-acufeno, es posible que en realidad estén debutando con la tríada clásica de la EM.

Diferentes autores muestran datos en los que se refleja que el porcentaje de pacientes con EMB en las series de pacientes con EM aumenta con la duración de la enfermedad. Este hecho explicaría las diferencias en la proporción de pacientes con EMB según los años de seguimiento (162). Tokumasu et al.(47)

diferenciaron su serie según los años de seguimiento y observó como la proporción de pacientes con EMB se incrementó progresivamente a lo largo del tiempo: <1 año 12,5%, 1-3 años 7,7%, 3-8 años 20%, 8-15 años 14%, > 15 años 33,3%.

Shojaku et al. (181) valoraron la proporción de pacientes con EMB en una base de datos nacional de 1368 casos de EM. Analizaron las diferencias según el año de recogida de los datos, 1975-76, 1982-84, 1990 y 2001-04. Observaron que la proporción de pacientes con EMB se incrementó en los últimos años desde el 9,2% al 13,8%, lo que es congruente con que aumenten los casos de EMB con los años de evolución de enfermedad.

En nuestro trabajo, en los pacientes con EMB metacrónica, el tiempo mediano en convertirse a bilaterales es de 7 años (IC95% 5,8 a 8,4 años). Los datos son similares a los de Belinchon et al.(34), con el que compartimos parte de nuestra serie. Si bien es cierto que el rango en que nuestros pacientes se bilateralizaron es de 1 a 34 años, si hubiésemos analizado el porcentaje de bilateralización en diferentes momentos, observaríamos como progresivamente se reduce con los años. Debemos destacar que, a pesar del incremento progresivo, la mayoría de las bilateralizaciones ocurren en los primeros 7 años de enfermedad (Figura 47). Por este motivo creemos que, antes de plantear un tratamiento ablativo, a ser posible se debe dejar pasar un intervalo de unos 7 años para reducir la posibilidad de bilateralización , tanto por la disminución de la función auditiva bilateral como por la inestabilidad importante que conlleva la bilateralidad.. Además, hoy en día, gracias a la existencia de pruebas como los VEMPS ,

VHIT, la RMN con Gadolinio y la electrococleografía, podemos tener mas información sobre que oído tratar en casos bilaterales o dudosos(182).

En nuestro trabajo, el 28,8% de los pacientes bilaterales en algún momento de su evolución requirieron una intervención en alguno de los dos oídos. No hemos encontrado datos bibliográficos que refieran la proporción de pacientes con EMB que hayan requerido un tratamiento quirúrgico.

Nuestra proporción de pacientes con EMB sincrónica y metacrónica (23,7% y 76,3%), es congruente con la reflejada por otros estudios más recientes como el de Frejo et al.(139), 26% y 73%.

En cuanto a los factores de comorbilidad la mayoría de trabajos realizan comparaciones entre los pacientes con EMU y EMB.

En el trabajo de Lopez-Escamez et al.(140) la proporción de pacientes con EM y migraña es de 49% en EMB y 19% en EMU. En el trabajo de Clemens(146) los porcentajes son de 41% en EMB respecto al 10% en EMU.

Nuestros resultados también presentan mayores proporciones de migraña en la EMB respecto a la EMU, pero la proporción de pacientes con migraña en ambos grupos es inferior a la mostrada por otros autores, posiblemente por las limitaciones comentadas previamente. A pesar de las limitaciones conviene destacar en el estudio de caso controles anidado en una cohorte como la migraña parece ser un predictor de conversión a EMB.

Clemens y Golding(146,183) muestran en sus trabajos como el debut de la EMB se produce en edades más tempranas respecto a la EMU. En nuestro trabajo la edad no es un factor diferencial entre estos dos grupos de pacientes.

Igual que en nosotros, Frejo et al.(139) realizaron comparaciones entre pacientes con EMB sincrónica y metacrónica. Coincidimos en no encontrar diferencias significativas entre grupos en cuanto a migrañas, crisis de Tumarkin , diabetes dislipémia o hipertensión arterial. Por otro lado, Frejo et al, observan que los pacientes con EMB sincrónica presentan un estadio auditivo significativamente menor a los pacientes con EMB metacrónica, en contrapunto a nuestro trabajo donde la pérdida auditiva de pacientes con EMB sincrónica es mayor a la de paciente con EMB metacrónica, siendo esta pérdida significativamente mayor en frecuencias graves.

Es destacable que nuestros casos con EMB presentan un mayor porcentaje de crisis moderadas/graves, más del doble. Esto podría explicar los hallazgos de Sakagami et al.(184) que observaron como alteraciones del espectro neurótico y depresivo se mostraron en el doble de pacientes con EMB respecto a pacientes con EMU, también justificaría que los pacientes con EMB presentan peores resultados en los test de calidad de vida como el Health related quality of life(HRQL) y el Short form 16(SF-16)(140) .

Al comparar el grado de afección auditiva entre pacientes con EMU y EMB, la mayoría de trabajos concuerdan en un mayor grado de pérdida auditiva en EMB, valorado de diferentes modos(55,140), por lo que pérdida auditiva podría ser un factor predictor de conversión a EMB en la EMU. House et al.(137)observaron que los pacientes que posteriormente se bilateralizaron

presentaban una audición 5dB peor a los que persistieron siendo unilaterales, y Belinchon et al.(55) que las curvas planas podrían ser un factor predictor de EMB.

5.3.10. Modelos en la EM

La EM es una enfermedad poco prevalente y de un interés muy específico. Gracias a los estudios con grandes series de pacientes (generalmente multicéntricos) cada vez se pueden conocer más detalles de esta enfermedad. Es llamativa su heterogenicidad en muchos aspectos, lo que invita a pensar que existen diferentes subtipos pero, aun así, la mayoría de los trabajos agrupan a los pacientes en una serie única de casos con EMU o realizan comparaciones entre EMU y EMB. Serían necesarios estudios que analicen variaciones dentro de la propia enfermedad procurando investigar posibles subgrupos o modelos. Actualmente hay pocos trabajos en este sentido. Nosotros hemos pretendido realizar una serie de subgrupos en función del comportamiento evolutivo de las crisis de vértigo, pero hay múltiples formas de tratar de explicar las diferencias entre los pacientes con EM o intentar agrupar las variaciones clínicas propias de la EM, por lo que en este último apartado se comentarán tres trabajos que han analizado la EM mediante la clasificación de los pacientes por subgrupos o modelos de esta enfermedad. Estos trabajos utilizan el análisis Cluster como método estadístico de agrupación, con lo cual se clasifica los pacientes en función de diferentes variables sin asumir cuales de ellas son más importantes.

Montes-Jovellar et al.(147) realizaron una clasificación en subgrupos de pacientes con EMU en función de parámetros audiométricos, función

vestibular, posturografía, y discapacidad percibida. En este trabajo se definen cuatro subgrupos de proporción variable :

- Grupo 1(13.1%) fueron los mayores, con peor audición bilateral y buena función vestibular pero con un impacto postural significativo y un bajo nivel de discapacidad.
- Grupo2 (41.2%) fueron los menos afectados en todos los parámetros con valores cercanos a la normalidad.
- Grupo 3 (34.6%) fueron los más afectados, experimentaron frecuentes e intensos ataques de vértigo y fueron visualmente dependientes.
- Grupo 4 (11,1%) presentaron una audición asimétrica entre ambos oídos y presentaron el déficit vestibular más compensado; refirieron una moderada discapacidad.

Los autores denominaron los subgrupos como : pacientes mayores levemente activos, pacientes jóvenes levemente activos , pacientes compensados activos y pacientes activos no compensados. Entre los grupos se muestran diferencias significativas en cuanto a edad de debut de la enfermedad, número de vértigos los seis meses previos, modalidades terapéuticas utilizadas y valores del reflejo vestibulo ocular valorado en vHIT.

Frejo et al.(185) en un trabajo multicéntrico transversal en el que realizó un análisis cluster de 988 pacientes con EMU, realizó una clasificación de estos enfermos en cinco subtipos:

- Grupo 1: corresponde al 53,4% de los pacientes. En el se incluyen a los casos con EMU sin asociación familiar, sin migraña ni asociación a enfermedades autoinmunes.
- Grupo 2: Se incluye al 8,4% de los pacientes. Son los casos que presentan una EM diferida, es decir que presentan un debut auditivo meses o años antes de la aparición de las crisis de vértigo. De este grupo el 17% presentaron asociación familiar.
- Grupo 3: corresponde al 12,7% de los pacientes. Incluye los casos con antecedentes familiares, sin asociación a enfermedades autoinmunes en un 90% de los casos, y sin migraña en el 78% de los casos.
- Grupo 4: corresponde al 14,9% de los pacientes. Son los casos con EMU esporádica, no familiar, y con migraña asociada. En este grupo en el 40% de los casos no existió EM diferida ni antecedentes de autoinmunidad.
- Grupo 5: Corresponde al 10,6% de los pacientes. Son los casos con EMU asociada a enfermedades autoinmunes y sin migraña ni EM diferida.

El grupo cuatro presentó un debut más precoz y los grupos cuatro y cinco un mayor número de crisis vertiginosas respecto al resto. El grupo con asociación familiar presentó un menor deterioro auditivo en el debut de la enfermedad.

En nuestros modelos no analizamos ni la asociación familiar ni el antecedente de enfermedades autoinmunes, aunque pueden realizarse algunas comparaciones y solo se trataría de asociaciones hipotéticas. Nuestro modelo evolutivo número dos fue el que más frecuentemente presentó una asociación

con la migraña y en el que existió un debut más precoz de la enfermedad, igual que ocurre en el grupo cuatro, por lo que podría compartir una proporción de los pacientes. Nuestro modelo número 3 presentó la peor valoración funcional a lo largo de su evolución y la mayor proporción de pacientes con crisis de Tumarkin, ningún paciente presentó migrañas y fue el modelo con un mayor número de crisis. Esto también ocurre en el grupo número cinco, definido por la asociación a enfermedades autoinmunes, por lo que en futuros trabajos sería interesante valorar la presencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes del modelo evolutivo número tres.

El otro trabajo de Frejo et al.(139) realiza un análisis cluster de 398 pacientes con EMB. En este caso se definen los subgrupos en función del modo de pérdida auditiva, sincrónica o metacrónica, la existencia de antecedentes de migraña, familiares o de enfermedad autoinmune, y se definen los siguientes subgrupos:

- Grupo 1: Incluye al 46% de los casos. Se caracteriza por pérdida auditiva de evolución metacrónica sin antecedente de migrañas ni autoinmunidad.
- Grupo 2: 17% de los casos; presentan pérdida auditiva de evolución sincrónica sin antecedente de migrañas ni autoinmunidad.
- Grupo 3: 13% de los casos; presentan antecedentes familiares de EM.
- Grupo 4: 12% de los casos.; presentan antecedentes personales de migraña.
- Grupo 5: 11% de los pacientes; presentan antecedentes personales de enfermedades autoinmunes.

Entre estos grupos existen otras diferencias. El grupo 1 y 2 presentan edades de debut significativamente mayores al resto de grupos. En el grupo 2 se muestra un perfil cardiovascular, el 50% de los pacientes presentaron HTA y el 53% dislipemia. En nuestro trabajo los pacientes con EMB sincrónica también presentaron una proporción mayor de HTA y dislipemia.

En los dos trabajos de Frejo et al. se comparten criterios de agrupación en los grupos 3, 4 y 5 lo cual según los autores, da mayor credibilidad al papel de la autoinmunidad y la genética en la etiopatogenia de la EM, así como la importancia de la relación entre EM y migraña, todavía por definir.

Cada trabajo ha clasificado sus grupos atendiendo a unas condiciones, diferente a las nuestras, pero en el futuro es posible que estas clasificaciones se encuentren en un punto y se lleguen a poder definir diferentes subtipos de EM más consistentes. Es muy importante tener presente que, probablemente, este tipo de estudios puede ayudar a profundizar en las posibles diferencias genéticas de la EM

5.4. Limitaciones y puntos fuertes del trabajo

5.4.1. Limitaciones

Al analizar detalladamente nuestro trabajo podemos considerar diversas limitaciones. Se trata de un estudio observacional de variables recogidas en un contexto asistencial. Esto nos expone a posibles sesgos de información

relacionados con los datos aportados por el paciente o preguntados por el investigador.

La recolección de datos ha persistido durante muchos años, durante los cuales ha habido cambios en los criterios diagnósticos de la EM. A pesar de que se han revisado los diagnósticos de todos los pacientes, pueden existir casos aislados en los que el diagnóstico difiera o no sea correcto.

Nosotros hemos asumido que los tratamientos no quirúrgicos no tienen repercusión en la evolución natural de la enfermedad dado que, hasta el momento actual, no existen evidencias científicas en sentido contrario

El análisis estadístico no ha sido igual en todos los grupos, siendo más minucioso en los grupos que pensábamos que tenían mayor interés, pero esto no ha impedido realizar algún tipo de comparación puntual entre grupos.

Por las características de nuestra serie y el modo de recolección de datos no se pudieron agrupar los modelos siguiendo ningún método estadístico, como el cluster previamente comentado, sino que se definieron unos criterios de selección según el análisis individual de la evolución de los pacientes con EMU seguidos desde el inicio de la enfermedad.

No se han tenido en cuenta variables como la asociación a enfermedades autoinmunes o antecedentes familiares. Estas variables se están definiendo actualmente como variables definitorias de posibles subtipos de la EM.

Como estudio observacional el trabajo puede presentar una serie de sesgos típicos de este diseño, aun así la cuidadosa recogida de datos, y la

homogeneidad del seguimiento de los pacientes por los mismos observadores, así como la corrección y revisión paciente por paciente de la base de datos nos hace pensar que el efecto de los sesgos es mínimo y que no invalidaría las conclusiones del estudio.

Los sesgos esperados serían no diferenciales (afectarían por igual a los pacientes, independientemente del subgrupo al que pertenecen) por lo que las estimaciones y asociaciones tenderían al valor nulo (no asociación)

5.4.2. Puntos fuertes

Disponemos de un trabajo con una base de datos de un área determinada, la provincia de Valencia, con un número de pacientes muy elevado y un tiempo de seguimiento muy amplio. Esto nos permite conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro ámbito.

Gracias a disponer de datos durante toda la evolución de los pacientes hemos podido realizar un análisis estadístico infrecuente en este tipo de ámbitos como es el caso control anidado en una cohorte, que nos ha permitido valorar desde otro punto de vista que factores se relacionan con el desarrollo de una EMB.

Hemos realizado un análisis de la EM por subgrupos según la evolución de las crisis de vértigo, a diferencia de otros autores que han realizado una agrupación según factores de riesgo, otras enfermedades asociadas a la enfermedad, estado funcional, etc. Hasta el momento no hay ningún trabajo que intente explicar la existencia de diferentes modelos evolutivos de la enfermedad por lo que creemos que podemos aportar un nuevo punto de vista

para definir la existencia de diferentes subtipos de la enfermedad de Ménière. La existencia de estos modelos se ha comprobado en todos los pacientes con EM que han acudido durante un año a una consulta de otoneurología, algunos de ellos correspondían también a nuestra serie(186). Esperamos que nuestras conclusiones ayuden en el futuro a definir estas modalidades de la enfermedad gracias al desarrollo de más trabajos que intenten explicar la heterogeneidad de la EM.

5.5. Implicaciones para la práctica clínica y recomendaciones para investigaciones futuras

“El diagnóstico diferencial de los diversos procesos patológicos depende del conocimiento de la causa y el mecanismo de su desarrollo, lo que ha llegado a conocerse como la fisiopatología de las enfermedades. El proceso, que ha permanecido constante a través de siglos, comienza con observaciones clínicas cuidadosas y con adquisición de experiencias con las cuales se crean patrones que permiten hacer inferencias y desarrollar conceptos para clarificar los fenómenos” V. Honrubia(187).

En relación a las consideraciones del Dr.Honrubia creemos que estudiar las diferencias dentro de la EM, de un modo u otro, en nuestro caso según la

evolución de las crisis, ayudará en un futuro, con la convergencia de todos estos trabajos, a definir una serie de subtipos de la EM. Estos subtipos se podrán catalogar fenotípicamente y genómicamente con el fin de valorar la posibilidad de la existencia de diferentes modalidades fisiopatológicas y por lo tanto la posibilidad de utilizar dianas terapéuticas concretas. En relación a esto, para la realización de futuros trabajos sería interesante realizar comparaciones entre los grupos definidos en los trabajos de Frejo et al.(139,185) con nuestros modelos evolutivos, y ver si existe una relación.

Este proyecto nace de una base de datos derivada del programa MEN (142). Al cruzar los pacientes de dos centros y analizarlos conseguimos mucha información de la evolución de numerosos pacientes. En este trabajo solo se ha trabajado de un modo determinado y con una parte de esos datos. Por ejemplo se podría incidir y concretar más en la evolución de pacientes con EMB, y valorar a que modelo evolutivo corresponden los pacientes con EMB metacrónica antes de debutar con el segundo oído o se podría valorar como evoluciona la audición en los dos oídos en la EMB en los mismos momentos de la evolución para cada uno de ellos, valorando la posibilidad de que el segundo oído se ve condicionado por la enfermedad padecida por el primero. Otra posibilidad sería cruzar datos con otros hospitales que hayan utilizado la base de datos MEN, incrementando la potencia de cualquier estudio futuro.

6. CONCLUSIONES

- I. La Enfermedad de Ménière se presenta en proporciones similares entre hombres y mujeres, con una edad promedio de debut de la enfermedad entre los 45 y 50 años. El 14% de los casos se presentan la forma bilateral.
- II. La triada sintomática se presenta como la forma de debut de la enfermedad unilateral en un tercio de los casos. La mitad de los casos con EMB debuta en el primer oído con la triada sintomática, mientras que en el segundo oído la forma más frecuente de debut es la díada de hipoacusia y acúfeno (37%).
- III. La frecuencia relativa de crisis percibidas como moderadas o graves disminuye pasados los primeros 5 años de la enfermedad, siendo percibidas de este modo solo el 19,6% de las crisis en los pacientes con EMU, frente al 28,8% en los pacientes con EMB.
- IV. En la EMU, pasados los primeros cuatro años del seguimiento, se produce una reducción y estabilización del número de crisis anuales promedio. De modo parecido ocurre en la EMB, pero el promedio de crisis anuales es en todos los años superior a la forma unilateral. La EMB sincrónica presenta un mayor promedio de crisis anuales los primeros años de evolución, mientras que los casos metacrónicos presentan una evolución de la enfermedad más tórpida con un mayor número de crisis el resto de los años.

- V. Los pacientes con EMU presentan, al final del seguimiento, una pérdida auditiva promedio de 20 dB y los bilaterales de 30 dB. Los casos con EMB sincrónica padecen una pérdida significativamente mayor en frecuencias graves que los casos con EMB metacrónica.
- VI. Hemos observado la existencia de 3 modelos clínicos en función de la evolución de las crisis de vértigo padecidas los 10 primeros años de la enfermedad.
- El primer modelo, 44,8% de los casos, corresponde a la presencia de crisis de vértigo varios años consecutivos durante los primeros cuatro años de la enfermedad
 - El segundo modelo, 34,5% de los casos, corresponde a la existencia de crisis los primeros 4 años de enfermedad seguido de un periodo de al menos un año sin crisis y, posteriormente, un periodo de recaída.
 - El tercer modelo, 20,7% de los casos, presenta crisis al menos 7 años de los 10 primeros, consecutivamente o con periodos sin crisis.
- VII. El modelo número tres presenta un mayor grado de incapacidad percibida y requiere más tiempo para completar la tríada sintomática.
- VIII. El modelo número uno presenta pérdidas auditivas al final del seguimiento significativamente menores respecto a los modelos dos y tres.

- IX. El modelo clínico evolutivo número tres y los casos con enfermedad bilateral son las formas que presentan un peor pronóstico en cuanto al número de crisis durante la evolución de la enfermedad. También presentan con mayor frecuencia crisis de Tumarkin, necesidad de tratamiento quirúrgico, debut de la enfermedad más tardío y peor percepción de la gravedad de las crisis respecto al resto de pacientes con EM.

- X. La presencia de migraña y un mayor número de síntomas de debut de la enfermedad son factores candidatos a predecir la conversión de la forma unilateral a bilateral.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Goebel JA. 2015 Equilibrium Committee Amendment to the 1995 AAO-HNS Guidelines for the Definition of Ménière's Disease. *Otolaryngol Neck Surg.* 2016;154(3):403–4.
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière: Documento de consenso de la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otology and Neurotology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AA. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67(1):1–7.
3. Pérez Garrigues H. Comentario editorial: “Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière.” *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2016;67(1):8.
4. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2009;19(1–2):1–13.
5. Moshtaghi O, Sahyouni R, Lin HW, Ghavami Y, Djalilian HR. A Historical Recount: Discovering Menière's Disease and its Association with Migraine Headaches HHS Public Access. *Otol Neurotol.* 2016;37(8):1199–203.
6. Da Costa SS, De Sousa LCA, De Toledo Piza MR. Meniere's disease: Overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002;35(3):455–95.
7. Ménière P. Mémoire sur des lésions de l'oreille interne donnant lieu à

- des symptomes de congestion cérébrale apoplectiforme. *Gaz Med Paris*. 1861;16:597–601.
8. Beasley NJ, Jones NS. Menière's disease: evolution of a definition. *J Laryngol Otol*. 1996 Dec;110(12):1107–13.
 9. Hallpike CS, Cairns H. Observations on the Pathology of Meniere's Syndrome. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1938.
 10. Committee on Hearing and Equilibrium. Report of Subcommittee on Equilibrium and its Measurement. Meniere's disease: criteria for diagnosis and evaluation of therapy for reporting. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972;76(6):1462–4.
 11. Pearson BW, Brackmann DE. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for reporting treatment results in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985;93(5):579–81.
 12. Monsell EM, Balkany T a, Gates G a, Goldenberg R a, Meyerhoff WL, House JW. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease*
COMMIITTEE ON HEARING AND EQUILIBRIUM DEFINITION OF MENIERE'S DISEASE. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113:181–5.
 13. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: Diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2012;22(4):167–72.
 14. Radtke A, Neuhauser H, Von Brevern M, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine-validity of clinical diagnostic criteria.

- Cephalalgia. 2011;31(8):906–13.
15. Radtke A, Lempert T, Gresty M, Brookes G, Bronstein A, Neuhauser H. Migraine and Meniere's disease - Is there a link? *Neurology*. 2002;59(11):1700–4.
 16. Gopen Q, Viirre E, Anderson J. Epidemiologic study to explore links between Ménière syndrome and migraine headache. *Ear, Nose Throat J*. 2009;88(11):1200–4.
 17. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:72–7.
 18. Mari Havia, MD; Erna Kentala, MD P. Progression of Symptoms of Dizziness in Ménière's Disease. *Head Neck*. 2004;130(Md):431–5.
 19. Herminio Pérez Garriguez; Jose Antonio López Escámez; Carmelo Morales Angulo; Nicolás Pérez. Enfermedad de Ménière : desde las ciencias básicas hacia la medicina clínica. Ponencia oficial Sociedad española ORL. 2009.
 20. Sajjadi H, Paparella MM. Meniere's disease. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):406–14.
 21. Charachon R, Gratacap B, Barthez M, Benoît-Gonin F. [Natural history of Menière's disease concerning 92 cases from 1971 to 1980]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1989;110(5):453–6.
 22. Kentala E, Levo H, Pyykko I, Pyykkö I. How one hundred and eighty three people with Menière's disorder relieve their symptoms: A random cohort questionnaire study. *Clin Otolaryngol*. 2013 Apr;38(2):170–4.

23. Tokumasu K, Fujino A, Yoshio S, Hoshino I. Prognosis of Meniere's disease by conservative treatment: retrospective study on the time course of the disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519(March):216–8.
24. Yardley L, Dibb B, Osborne G. Factors associated with quality of life in Meniere's disease. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Oct 1;28(5):436–41.
25. Requena T, Espinosa-Sanchez JM, Cabrera S, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, et al. Familial clustering and genetic heterogeneity in Meniere's disease. *Clin Genet.* 2014;
26. Meyerhoff, W. L., Paparella, M. M., & Shea D. Meniere's disease in Children. *Laryngoscope.* 1978;1504–11.
27. Nsamba C. A comparative study of the aetiology of vertigo in the African. *J Laryngol Otol.* 1972 Sep 29;86(09):917–25.
28. Okafor BC. Incidence of Menière's Disease. *J Laryngol Otol.* 1984 Aug 29;98(08):775–9.
29. Naito T. Clinical studies on Meniere's disease. *Laryngol Otol Rhinol.* 1962;
30. Andrews JC, Honrubia V. Premenstrual Exacerbation of Meniere's Disease Revisited. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(5):1029–40.
31. Söderman A-CH, Möller J, Bagger-Sjöbäck D, Bergenius J, Hallqvist J. Stress as a Trigger of Attacks in Menière's Disease. A Case-Crossover Study. *Laryngoscope.* 2004 Oct 1;114(10):1843–8.
32. Sawada S, Takeda T, Saito H. Antidiuretic hormone and

- psychosomatic aspects in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997;528:109–12.
33. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open.* 2013 Feb 14;3(2):e001555.
 34. Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM. Evolution of symptoms in Ménière's disease. *Audiol Neurotol.* 2012;17(2):126–32.
 35. Ralli G, Celestino D, Fabbricatore M, Lamberti A. [Initial symptoms in Ménière's disease]. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1995 Feb;15(1):9–14.
 36. Wladislavosky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Ménière's disease: A 30-Year epidemiologic and clinical study in rochester, mn, 1951-1980. *Laryngoscope.* 1984 Aug;94(8):1098-1102.
 37. Tumarkin A. The Otolithic Catastrophe: A New Syndrome. Vol. 2, *The British Medical Journal.* BMJ; p. 175–7.
 38. Pyykkö I, Manchaiah V, Zou J, Levo H, Kentala E. Impact of Tumarkin attacks on complaints and work ability in Ménière's disease. *J Vestib Res.* 2018;1–12.
 39. Moshtaghi O, Sahyouni R, Lin HW, Ghavami Y, Djalilian HR. A Historical Recount. *Otol Neurotol.* 2016 Sep;37(8):1199–203.
 40. Lopez-Escamez JA, Dlugaiczyk J, Jacobs J, Lempert T, Teggi R, von Brevern M, et al. Accompanying symptoms overlap during attacks in

- Meniere's disease and vestibular migraine. *Front Neurol.* 2014;5(DEC).
41. Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, Arnold G, Lempert T. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo. *Neurology.* 2001 Feb 27;56(4):436–41.
 42. Savastano M, Maron MB, Mangialaio M, Longhi P, Rizzardo R. Illness behaviour, personality traits, anxiety, and depression in patients with Menière's disease. *J Otolaryngol.* 1996 Oct;25(5):329–33.
 43. Anderson JP, Harris P. Impact of Ménière's Disease on Quality of Life. *Otol Neurotol.* 2001;22:888–94.
 44. Gürkov R, Pyykö I, Zou J, Kentala E. What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J Neurol.* 2016;263:71–81.
 45. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res.* 2015;25(1):1–7.
 46. Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Nov 17;134(11):1149–54.
 47. Tokumasu K, Fujino A, Naganuma H, Hoshino I, Arai M. Initial symptoms and retrospective evaluation of prognosis in Menière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996;524:43–9.
 48. Green JD, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients

- with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;104(6):783–8.
49. Lee CS, Paparella MM, Margolis RH, Le C. Audiological profiles and Ménière's disease. *Ear Nose Throat J.* 1995 Aug;74(8):527–32.
 50. Oosterveld WJ. Ménière's disease, a survey of 408 patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 1979;33(3):428–31.
 51. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(6):644–51.
 52. Enander A, Stahle J. Hearing in Ménière's Disease: A Study of Pure-Tone Audiograms in 334 Patients. *Acta Otolaryngol.* 1967 Jan 8;64(1–6):543–56.
 53. Takahashi M, Odagiri K, Sato R, Wada R, Onuki J. Personal factors involved in onset or progression of Ménière's disease and low-tone sensorineural hearing loss. *Orl.* 2005;67(5):300–4.
 54. Kotimäki, M. Sorri, A. Muhli J. Prognosis of Hearing impairment in Ménière's Disease. *Acta Otolaryngol.* 2001 Jan 8;121(545):14–8.
 55. Belinchon A, Perez- Garrigues H, Tenias JM, Lopez A. Hearing assessment in Ménière's disease. *Laryngoscope.* 2011;121(3):622–6.
 56. Sato G, Sekine K, Matsuda K, Ueeda H, Horii A, Nishiike S, et al. Long-term prognosis of hearing loss in patients with unilateral Ménière's disease. *Acta Otolaryngol.* 2014 Oct 16;134(10):1005–10.
 57. McNeill C, Cohen MA, Gibson WPR. Changes in audiometric thresholds before, during and after attacks of vertigo associated with Ménière's syndrome. *Acta Otolaryngol.* 2009 Jan 18;129(12):1404–7.

58. Hoa M, Friedman RA, Fisher LM, Derebery MJ. Prognostic implications of and audiometric evidence for hearing fluctuation in Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2015 Dec;125 Suppl:S1-12.
59. Takumida M, Kakigi A, Takeda T, Anniko M. Ménière's disease: A long-term follow-up study of bilateral hearing levels. *Acta Otolaryngol*. 2006 Jan 8;126(9):921-5.
60. Schuknecht HF, Suzuka Y, Zimmermann C. Delayed endolymphatic hydrops and its relationship to Ménière's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Nov;99(11):843-53.
61. Wackym PA, Storper IS, Fu YS, House WF, Ward PH. Differential diagnosis of virus-like particles in the human inner ear. *Am J Otol*. 1992 Sep;13(5):431-7.
62. Welling DB, Daniels RL, Brainard J, Western LM, Prior TW. Detection of viral DNA in endolymphatic sac tissue from Ménière's disease patients. *Am J Otol*. 1994 Sep;15(5):639-43.
63. Derebery MJ, Fisher LM, Iqbal Z. Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial of Famciclovir for Reduction of Ménière's Disease Symptoms. *Otolaryngol Neck Surg*. 2004 Dec 17;131(6):877-84.
64. Ikeda M, Sando I. Endolymphatic duct and sac in patients with Meniere's disease. A temporal bone histopathological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984 Nov 28;93(6 Pt 1):540-6.
65. Morrison AW, Mowbray JF, Williamson R, Sheeka S, Sodha N, Koskinen N. On genetic and environmental factors in Ménière's

- disease. *Am J Otol*. 1994 Jan;15(1):35–9.
66. Lopez-Escamez JA, Moreno A, Bernal M, Perez-Garrigues H, Santos-Perez S, Soto-Varela A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) longer alleles spanning the promoter region may confer protection to bilateral Meniere's disease. *Acta Otolaryngol*. 2009 Nov 8;129(11):1222–5.
 67. Lopez-Escamez JA, Vilchez JR, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Perez-Garrigues H, Aran I, et al. HLA-DRB1*1101 allele may be associated with bilateral Ménière's disease in southern European population. *Otol Neurotol*. 2007 Oct;28(7):891–5.
 68. Gallego-Martinez A, Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. Genetic contribution to vestibular diseases. *J Neurol*. 2018 Oct 26;265(Suppl 1):29–34.
 69. Magnan J, Ozgirgin ON, Trabalzini F, Lacour M, Lopez Escamez A, Magnusson M, et al. European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease*. *J Int Adv Otol*. 2018 Aug 16;14(2):317–21.
 70. Martín-Sierra C, Gallego-Martinez A, Requena T, Frejo L, Batuecas-Caletrío A, Lopez-Escamez JA. Variable expressivity and genetic heterogeneity involving DPT and SEMA3D genes in autosomal dominant familial Meniere's disease. *Eur J Hum Genet*. 2017 Feb 23;25(2):200–7.
 71. Martín-Sierra C, Requena T, Frejo L, Price SD, Gallego-Martinez A, Batuecas-Caletrío A, et al. A novel missense variant in PRKCB

- segregates low-frequency hearing loss in an autosomal dominant family with Meniere's disease. *Hum Mol Genet.* 2015;25(16).
72. Derebery MJ, Berliner KI. Allergy and Its Relation to Meniere's Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Oct;43(5):1047–58.
 73. Derebery MJ. Allergic and Immunologic Features of Ménière's Disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Jun;44(3):655–66.
 74. Shuknecht HF, Watanuki K, Takahashi T, Belal AA, Kimura RS, Jones DD, et al. Atrophy of the stria vascularis, a common cause of hearing loss. *Laryngoscope.* 1974 Oct;84(10):1777–821.
 75. Schuknecht HF, Richter E. Apical lesions of the cochlea in idiopathic endolymphatic hydrops and other disorders: Pathophysiological implications. *Orl.* 1980;42(1–2):46–76.
 76. Paparella MM. Pathology of Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 112:31–5.
 77. Tonndorf J. The Mechanism of Hearing Loss in Early Cases of Endolymphatic Hydrops. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1957 Sep 4;66(3):766–84.
 78. Tonndorf J. Vestibular signs and symptoms in Meniere's disorder: mechanical considerations. *Acta Otolaryngol.* 1983;95(5–6):421–30.
 79. Tonndorf J. Stereociliary dysfunction, a case of sensory hearing loss, recruitment, poor speech discrimination and tinnitus. *Acta Otolaryngol.* 91(5–6):469–79.
 80. Gibson WP, Arenberg IK. Pathophysiologic theories in the etiology of Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997 Dec;30(6):961–

- 7.
81. Lucinda L, Cristoff D, Coelho L, Zanini O, Guimarães R. Anatomical Variations in Patients with Ménière Disease: A Tomography Study. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018 Jul 28;22(03):231–8.
 82. Hornibrook J. Saccular otoconia as a cause of Ménière’s disease: hypothesis based on two theories. *J Laryngol Otol*. 2018 Aug 28;1–4.
 83. Hornibrook J, Bird P. A New Theory for Ménière’s Disease: Detached Saccular Otoconia. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2017 Feb 14;156(2):350–2.
 84. Thomsen J, Schrøder H, Klinken L, Jørgensen MB. Meniere’s disease: peripheral or central origin. A neuroanatomical study. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:46–51.
 85. Antoli-Candela F. The histopathology of meniere’s disease. *Acta otolaryngologica Suppl*. 1976;
 86. Sakashita T, Shibata T, Yamane H, Hikawa C. Changes in input/output function of distortion product otoacoustic emissions during the glycerol test in Ménière’s disease. *Acta Otolaryngol*. 2004 Sep 8;124(sup554):26–9.
 87. Nakashima T, Naganawa S, Teranishi M, Tagaya M, Nakata S, Sone M, et al. Endolymphatic hydrops revealed by intravenous gadolinium injection in patients with Meniere’s disease. *Acta Otolaryngol*. 2009 Mar;130(3):1–6.
 88. Baráth K, Schuknecht B, Monge Naldi A, Schrepfer T, Bockisch CJ, Hegemann SCA. Detection and grading of endolymphatic hydrops in

- Menière disease using MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2014;35(7).
89. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB. Pathophysiology of Meniere's syndrome: are symptoms caused by endolymphatic hydrops? *Otol Neurotol.* 2005 Jan;26(1):74–81.
 90. Wu Q, Dai C, Zhao M, Sha Y. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging. *Laryngoscope.* 2016;126(4).
 91. Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, et al. Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(1).
 92. Attyé A, Eliezer M, Medici M, Tropes I, Dumas G, Krainik A, et al. In vivo imaging of saccular hydrops in humans reflects sensorineural hearing loss rather than Meniere's disease symptoms. *Eur Radiol.* 2018 Jul 21;28(7):2916–22.
 93. Schuknecht HF. *Pathology of the Ear.* Lea and Febiger., editor. Philadelphia.; 1993.
 94. Nadol JB. Positive "fistula sign" with an intact tympanic membrane. Clinical report of three cases and histopathological description of vestibulofibrosis as the probable cause. *Arch Otolaryngol.* 1974 Oct;100(4):273–8.
 95. Nadol JB, Adams JC, Kim JR. Degenerative changes in the organ of Corti and lateral cochlear wall in experimental endolymphatic hydrops and human Menière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1995;519:47–59.

96. Ishiyama G, Tokita J, Lopez I, Tang Y, Ishiyama A. Unbiased Stereological Estimation of the Spiral Ligament and Stria Vascularis Volumes in Aging and Ménière's Disease Using Archival Human Temporal Bones. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2007 Feb 2;8(1):8–17.
97. Danckwardt-Lillieström N, Friberg U, Kinnefors A, Rask-Andersen H. Endolymphatic sacitis; in a case of active Ménière's disease. An ultrastructural histopathologic investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Mar 28;106(3):190–8.
98. Gussen R. Vascular mechanisms in Meniere's disease. Theoretical considerations. *Arch Otolaryngol*. 1982 Sep;108(9):544–9.
99. De Sousa LCA, De Toledo Piza MR, Da Costa SS. Diagnosis of Ménière's disease: Routine and extended tests. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35(3):547–64.
100. Tsutsumi T, Kobayashi M, Koda H, Kitamura K. Clinical characteristics of audio-vestibular impairment in Ménière's disease: does vestibular function deteriorate in accordance with cochlear function? *Acta Otolaryngol*. 2003 Apr;123(3):396–400.
101. McMullen KP, Lin C, Harris MS, Adunka OF. Correlation of Objective Audiometric and Caloric Function in Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 May 7;156(5):912–6.
102. Redondo-Martínez J, Bécares-Martínez C, Orts-Alborch M, García-Callejo FJ, Pérez-Carbonell T, Marco-Algarra J. Relationship between video head impulse test (vHIT) and caloric test in patients with vestibular neuritis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(3).

103. Nakashima T, Naganawa S, Sugiura M, Teranishi M, Sone M, Hayashi H, et al. Visualization of Endolymphatic Hydrops in Patients With Meniere's Disease. *Laryngoscope*. 2007 Mar;117(3):415–20.
104. Sun W, Guo P, Ren T, Wang W. Magnetic resonance imaging of intratympanic gadolinium helps differentiate vestibular migraine from Ménière disease. *Laryngoscope*. 2017 Oct;127(10):2382–8.
105. Nevoux J, Barbara M, Dornhoffer J, Gibson W, Kitahara T, Darrouzet V. International consensus (ICON) on treatment of Ménière's disease. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2018;135(1).
106. Naganuma H, Kawahara K, Tokumasu K, Okamoto M. Water may cure patients with Meniere disease. *Laryngoscope*. 2006 Aug;116(8):1455–60.
107. Lezius F, Adrion C, Mansmann U, Jahn K, Strupp M. High-dosage betahistine dihydrochloride between 288 and 480 mg/day in patients with severe Ménière's disease: A case series. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011;268(8):1237–40.
108. Strupp M, Hupert D, Frenzel C, Wagner J, Hahn A, Jahn K, et al. Long-term prophylactic treatment of attacks of vertigo in Ménière's disease – comparison of a high with a low dosage of betahistine in an open trial. *Acta Otolaryngol*. 2008 Jan 8;128(5):520–4.
109. James A, Burton Martin J, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. James A, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001 Jan 22;(3):CD001873.
110. Tassinari M, Mandrioli D, Gaggioli N, Roberti Di Sarsina P.

- Ménière's disease treatment: A patient-centered systematic review. *Audiol Neurotol.* 2015;20(3):153–65.
111. Nauta JJP. Meta-analysis of clinical studies with betahistine in Ménière's disease and vestibular vertigo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 May 19;271(5):887–97.
112. Adrion C, Fischer CS, Wagner J, Gürkov R, Mansmann U, Strupp M. Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: Primary results of a long term, multicentre, double blind, randomised, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ.* 2016;352.
113. Crowson MG, Patki A, Tucci DL. A Systematic Review of Diuretics in the Medical Management of Ménière's Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016 May;154(5):824–34.
114. Burgess A, Kundu S. Diuretics for Ménière's disease or syndrome. In: Burgess A, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. CD003599.
115. Ahsan SF, Standring R, Wang Y. Systematic review and meta-analysis of Meniett therapy for Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2015 Jan;125(1):203–8.
116. Russo FY, Nguyen Y, De Seta D, Bouccara D, Sterkers O, Ferrary E, et al. Meniett device in meniere disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Laryngoscope.* 2017 Feb;127(2):470–5.
117. van Sonsbeek S, Pullens B, van Benthem PP. Positive pressure therapy

- for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Mar 10;(3):CD008419.
118. Phillips JS, Westerberg B. Intratympanic steroids for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;
119. Atrache Al Attrache N, Krstulovic C, Pérez Guillen V, Morera Pérez C, Pérez Garrigues H. Response Over Time of Vertigo Spells to Intratympanic Dexamethasone Treatment in Meniere's Disease Patients. *J Int Adv Otol*. 2016 Apr 20;12(1):92–7.
120. Syed MI, Ilan O, Nassar J, Rutka JA. Intratympanic therapy in Meniere's syndrome or disease: Up to date evidence for clinical practice. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):682–90.
121. Lavigne P, Lavigne F, Saliba I. Intratympanic corticosteroids injections: a systematic review of literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Sep 23;273(9):2271–8.
122. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, et al. Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*. 2016;388(10061).
123. Pullens B, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;(2):CD005395.
124. Pullens B, Giard JL, Verschuur HP, van Benthem PP. Surgery for Ménière's disease. In: van Benthem PP, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. CD005395.

125. Lim MY, Zhang M, Yuen HW, Leong J-L. Current evidence for endolymphatic sac surgery in the treatment of Ménière's disease: a systematic review. *Singapore Med J.* 2015 Nov;56(11):593–8.
126. Pullens B, van Benthem PP. Intratympanic gentamicin for Ménière's disease or syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;
127. Boleas-Aguirre MS, Sanchez-Ferrandiz N, Guillen-Grima F, Perez N. Long-Term Disability of Class A Patients With Meniere's Disease After Treatment With Intratympanic Gentamicin. *Laryngoscope.* 2007 Aug;117(8):1474–81.
128. Perez N, Rama-Lopez J. Vestibular function at the end of intratympanic gentamicin treatment of patients with Ménière's disease. *J Vestib Res.* 2005;15(1):49–58.
129. Perez N, Boleas M, Martin E. Distortion Product Otoacoustic Emissions after Intratympanic Gentamicin Therapy for Unilateral Ménière's Disease. *Audiol Neurotol.* 2005;10(2):69–78.
130. Perez; EM, Perez N. Hearing Loss after Intratympanic Gentamicin Therapy for Unilateral Ménière's Disease. *Otol Neurotol.* 2003 Sep 1;24(5):800–6.
131. Perez N, Martín E, García-Tapia R. Intratympanic Gentamicin for Intractable Meniere's Disease. *Laryngoscope.* 2003 Mar;113(3):456–64.
132. Perez N, Martin E, Zubieta JL, Romero MD, Garcia-Tapia R. Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Patients With Ménière's Disease Treated With Intratympanic Gentamycin. *Laryngoscope.* 2002

Jun;112(6):1104–9.

133. Canzi P, Manfrin M, Perotti M, Aprile F, Quagliari S, Rebecchi E, et al. Translabyrinthine vestibular neurectomy and simultaneous cochlear implant for Ménière ' s disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;123–30.
134. Farhood Z, Nguyen SA, Miller SC, Holcomb MA, Meyer TA, Rizk HG. Cochlear Implantation in Inner Ear Malformations: Systematic Review of Speech Perception Outcomes and Intraoperative Findings. 2017;
135. Mukherjee AP, Eykamp K, Brown D, Curthoys I, Flanagan S, Biggs N, et al. Cochlear Implantation in Meniere ' s Disease With and Without Labyrinthectomy. 2016;192–8.
136. Pérez-garrigues H, Tulsidas-mahtani B, Cavalle L. Un nuevo enfoque para el tratamiento de los 3 síntomas de la enfermedad de Ménière : laberintectomía e implante coclear en un mismo acto quirúrgico A new approach to the treatment of the three symptoms of Ménière ' s disease : Labyrinthectomy and cochlear. 2015;66(3):13–4.
137. House JW, Doherty JK, Fisher LM, Derebery MJ, Berliner KI. Meniere's disease: prevalence of contralateral ear involvement. *Otol Neurotol*. 2006;27(3):355–61.
138. Perez R, Chen JM, Nedzelski JM. The Status of the Contralateral Ear in Established Unilateral Meniere Disease. *Laryngoscope*. 2004 Aug;114(8):1373–6.
139. Frejo L, Soto-Varela A, Santos-Perez S, Aran I, Batuecas-Caletrio A, Perez-Guillen V, et al. Clinical subgroups in bilateral meniere disease.

- Front Neurol. 2016;7(OCT):1–10.
140. Lopez-escamez JA, Viciano D, Garrido-fernandez P. Impact of Bilaterality and Headache on Health-Related Quality of Life in Meniere ' s Disease. 2009;118(6):409–16.
 141. Pérez-garrigues H, Tulsidas-mahtani B, Cavalle L, Morera C. CASE STUDY A New Approach to the Treatment of the Three Symptoms of Ménière ' s Disease : Labyrinthectomy and Cochlear Implant in the Same Surgical Procedure □ Un nuevo enfoque para el tratamiento de los 3 síntomas de la enfermedad de Ménière : laberintec. Acta Otorrinolaringológica Española. 2015;66(3):13–4.
 142. Pérez-Garrigues H. Informatics program in the study of patients with Ménière's vertigo. An Otorrinolaringol Ibero Am. 1992;19(3):265–74.
 143. Belinchon A. Historia natural de la enfermedad de Meniere. Facultad de medicina. Universidad de Valencia; 2009.
 144. Bronstein AM, Lempert T. Dizzines. A practical approach to diagnosis and management. Cambridge University press; 2013.
 145. Rockville M. Guidelines for Manual Pure-Tone Threshold Audiometry. 2005.
 146. Clemmens C, Ruckenstein M. Characteristics of Patients With Unilateral and Bilateral Ménière's Disease. Otol Neurotol. 2012 Sep;33(7):1266–9.
 147. Montes-Jovellar L, Guillen-Grima F, Perez-Fernandez N. Cluster analysis of auditory and vestibular test results in definite meni??re's disease. Laryngoscope. 2011;121(8):1810–7.

148. Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Cardiovascular Risk Factors in Spain in the First Decade of the 21st Century, a Pooled Analysis With Individual Data From 11 Population-Based Studies: the DARIOS Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2011;64(4):295–304.
149. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in the Spanish Working Population. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. 2006;59(5):421–30.
150. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta Española. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(9):352–5.
151. Pieskä T, Kotimäki J, Männikkö M, Sorri M, Hietikko E. Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. *Acta Otolaryngol*. 2018;138(1):36–40.
152. Warninghoff JC, Bayer O, Ferrari U, Straube A. Co-morbidities of vertiginous diseases. *BMC Neurol*. 2009;9(Md):2–7.
153. Clemmens C, Ruckenstein M. Characteristics of patients with unilateral and bilateral Ménière's disease. *Otol Neurotol*. 2012 Sep;33(7):1266–9.
154. Ray J, Carr SD, Popli G, Gibson WP. An epidemiological study to investigate the relationship between Meniere's disease and migraine. *Clin Otolaryngol*. 2016;41(6):707–10.

155. Ghavami Y, Mahboubi H, Yau AY, Maducdoc M, Djalilian HR. Migraine features in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2016;126(1):163–8.
156. Swaminathan A, Smith JH. Migraine and Vertigo. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(2).
157. Baloh RW, Jacobson K, Winder T. Drop attacks with Meniere's syndrome. *Ann Neurol*. 1990;28(3):384–7.
158. Black FO, Effron MZ, Burns DS. Diagnosis and Management of Drop Attacks of Vestibular Origin: Tumarkin's Otolithic Crisis. *Otolaryngol Neck Surg*. 1982 Mar;90(2):256–62.
159. Viana LM, Bahmad F, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2151–4.
160. Gürkov R, Jerin C, Flatz W, Maxwell R. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière's). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018 Oct 10;
161. Morales Angulo C, Gallo-Terán J. [Vestibular drop attacks or Tumarkin's otolith crisis in patients with Meniere's disease]. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005 Dec;56(10):469–71.
162. Havia M, Kentala E, Pyykkö I. Hearing loss and tinnitus in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx*. 2002 Apr;29(2):115–9.
163. Bretlau P, Thomsen J, Tos M, Johnsen NJ. Placebo effect in surgery for Menière's disease: nine-year follow-up. *Am J Otol*. 1989 Jul;10(4):259–61.

164. Thomsen J, Bonding P, Becker B, Stage J, Tos M. The non-specific effect of endolymphatic sac surgery in treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized controlled study comparing "classic" endolymphatic sac surgery with the insertion of a ventilating tube in the tympanic membrane. *Acta Otolaryngol.* 1998 Nov;118(6):769–73.
165. Sood AJ, Lambert PR, Nguyen SA, Meyer TA. Endolymphatic sac surgery for Ménière's disease: a systematic review and meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2014 Jul;35(6):1033–45.
166. Bojrab DI, LaRouere MJ, Babu SC, Sargent EW, Chan EY, Hong RS. Endolymphatic sac decompression with intra-sac dexamethasone injection in menière's disease. *Otol Neurotol.* 2018;39(5):616–21.
167. Kitahara T, Kondoh K, Morihana T, Okumura S, Mishiro Y, Kubo T. Surgical Management of Special Cases of Intractable Meniere ' S ... *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004;113(May):399–403.
168. Lemnos L, Aubry K, Moreau JJ, Caire F, Salle H. Postoperative compensation after neurotomy in Meniere's disease: Retrospective study of 15 cases. *Neurochirurgie.* 2019;65(1):20–6.
169. Bento RF, Cisneros JC, De Oliveira Fonseca AC. Endolymphatic sac drainage for the treatment of Ménière's disease. *J Laryngol Otol.* 2017 Feb 15;131(2):144–9.
170. Kitahara T. Evidence of surgical treatments for intractable Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(3):393–8.
171. Hägnebo C, Melin L, Larsen HC, Lindberg P, Lyttkens L, Scott B.

- The influence of vertigo, hearing impairment and tinnitus on the daily life of Ménière patients. *Scand Audiol*. 1997;26(2):69–76.
172. Söderman A-CH, Bagger-Sjöbäck D, Bergenius J, Langius A. Factors influencing quality of life in patients with Ménière's disease, identified by a multidimensional approach. *Otol Neurotol*. 2002 Nov;23(6):941–8.
173. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol*. 2009;130(6):644–51.
174. Castellano F. Ménière's disease and its surgical treatment. *J neurosurg*. 1951;173–84.
175. Thomas K, Harrison S. long-term follow up of 610 cases of ménière's disease. *Proc R Soc Med*. 1971;64(8):856–7.
176. Stahle J, Friberg U, Svedberg A. Long-term progression of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1991;485:78–83.
177. Stahle J, Bergman B. The caloric reaction in Ménière's disease. An Electronystagmographical Study in 300 Patients. *Laryngoscope*. 1967 Sep;77(9):1629–43.
178. Stahle J. Advanced Ménière's disease. A study of 356 severely disabled patients. *Acta Otolaryngol*. 81(1–2):113–9.
179. Katsarkas A. Hearing loss and vestibular dysfunction in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol*. 1996 Mar;116(2):185–8.
180. Schuknecht HF. Pathophysiology of endolymphatic hydrops. *Arch Otorhinolaryngol*. 1976 Sep 16;212(4):253–62.

181. Shojaku H, Watanabe Y, Yagi T, Takahashi M, Takeda T, Ikezono T, et al. Changes in the characteristics of definite Meniere's disease over time in Japan: A long-term survey by the Peripheral Vestibular Disorder Research Committee of Japan, formerly the Meniere's Disease Research Committee of Japan. *Acta Otolaryngol.* 2009;129(2):155–60.
182. Nabi S, Parnes LS. Bilateral Ménière's disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Oct;17(5):356–62.
183. Golding JF, Patel M. Meniere's, migraine, and motion sickness. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(5):495–502.
184. Sakagami M, Kitahara T, Okayasu T, Yamashita A, Hasukawa A, Ota I, et al. Negative prognostic factors for psychological conditions in patients with audiovestibular diseases. *Auris Nasus Larynx.* 2016 Dec;43(6):632–6.
185. Frejo L, Martin-Sanz E, Teggi R, Trinidad G, Soto-Varela A, Santos-Perez S, et al. Extended phenotype and clinical subgroups in unilateral Meniere disease: A cross-sectional study with cluster analysis. *Clin Otolaryngol.* 2017;(January):1–9.
186. Orts M. Un año con la enfermedad de Ménière. In: 20º Reunión grupo MEN. Valencia; 2019.
187. Honrubia V. Experiencia personal en el diagnóstico de los pacientes vestibulares: transición del empirismo a la medicina vestibular científica. *Acta Otorrinolaringológica Española.* 2005 Jan 1;56(2):45–54.

188. [Informatics program in the study of patients with Ménière's vertigo].
- PubMed - NCBI.

8. ANEXOS

Criterios diagnósticos Migraña vestibular.

Términos empleados previamente: mareo/vértigo asociado a migraña, vestibulopatía relacionada con migraña, vértigo migrañoso.

Migraña vestibular

1. Al menos 5 episodios de síntomas vestibulares de intensidad moderada o severa , con una duración entre 5 min y 72 h.
2. Historia actual o previa de migraña con o sin aura según la ICDH
3. Una o más características de migraña en al menos el 50% de los episodios vestibulares:
 1. Cefalea con al menos 2 de las siguientes características: unilateral, pulsátil, dolor de intensidad moderada o severa, agravamiento con la actividad física rutinaria
 2. Fotofobia y fonofobia
 3. Aura visual
 4. Los síntomas no se atribuyen mejor a otra enfermedad vestibular o a un diagnóstico de la ICHD

Migraña vestibular probable

1. Al menos 5 episodios de síntomas vestibulares de intensidad moderada o severa, con una duración entre 5min y 72 h

2. Solo se cumple uno de los criterios B y C de migraña vestibular (historia de migraña o características migrañosas durante el episodio)
3. Los síntomas no se atribuyen mejor a otra enfermedad vestibular o a un diagnóstico de la ICHD

Notas

1. Como síntomas vestibulares, según lo definido por la Clasificación de los Síntomas Vestibulares de la *Bárány Society*, se incluyen:
 - Nistagmo espontáneo incluyendo:
 1. Vértigo interno, una falsa sensación de movimiento de uno mismo, y
 2. Vértigo externo, una falsa sensación de que el entorno visual está girando o moviéndose
 3. Vértigo posicional, que ocurre después de un cambio de posición de la cabeza
 - Vértigo inducido visualmente, desencadenado por un estímulo visual complejo o en movimiento
 - Vértigo inducido por movimientos de cabeza, que ocurre durante el movimiento de la cabeza
 - Mareo con náuseas inducido por movimientos de la cabeza. El mareo está caracterizado por una sensación de orientación espacial alterada. Otras formas de mareo no se incluyen en la actualidad en la clasificación de la migraña vestibular

2. Los síntomas vestibulares se consideran «moderados» cuando interfieren, pero no impiden las actividades cotidianas, y «severos» si obligan a interrumpir las actividades cotidianas.
3. La duración de los episodios es muy variable: alrededor del 30% de los pacientes tiene episodios que duran minutos, un 30% sufren ataques de horas y otro 30% padece ataques durante varios días. El restante 10% tiene ataques que duran solo segundos, los cuales tienden a ocurrir repetidamente durante el movimiento de la cabeza, la estimulación visual, o después de cambios de posición de la cabeza. En estos pacientes, la duración del episodio es definida como el periodo total durante el cual se repiten breves ataques. En el otro extremo del espectro, hay pacientes que pueden tardar 4 semanas en recuperarse completamente de un episodio. Sin embargo, el episodio nuclear raramente excede de 72h.
4. Migraña de las categorías 1.1 y 1.2 de la ICDH.
5. Un síntoma es suficiente durante un episodio aislado. Durante distintos episodios pueden ocurrir diferentes síntomas. Los síntomas asociados pueden suceder antes, durante o después de los síntomas vestibulares.
6. La fonofobia se define como el malestar inducido por un sonido. Es un fenómeno transitorio y bilateral que debe ser diferenciado del reclutamiento, el cual es a menudo unilateral y persistente. El reclutamiento conlleva a una percepción aumentada y a menudo distorsionada de los sonidos altos en un oído con hipoacusia.
7. Las auras visuales se caracterizan por luces centelleantes brillantes o líneas en zigzag, a menudo con un escotoma que interfiere con la

lectura. Típicamente las auras visuales se expanden durante 5-20 min y duran menos de 60 min. Con frecuencia, pero no siempre, se limitan a un hemisferio.

8. La historia y exploración física no sugieren otro trastorno vestibular o si se considera alguno, este habría sido descartado mediante las pruebas adecuadas, o el trastorno está presente como una condición comórbida o independiente, donde los episodios pueden ser claramente diferenciados. Los ataques de migraña pueden ser inducidos por estimulación vestibular. Por tanto, el diagnóstico diferencial incluiría otros trastornos vestibulares complicados por ataques migrañosos superpuestos.