

*Universidad de Sevilla*  
*Escuela Internacional de Doctorado*



*Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e Investigación Clínica*  
*Tesis por compendio de publicaciones*

**Análisis de la incidencia e identificación de factores de  
riesgo en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares  
en pacientes con vértigo filiado**

*Irene Mármol Szombathy*

Directores: *Dr. Emilio Domínguez Durán*  
*Dr. Joan Montaner Villalonga*  
Tutor: *Dr. Rafael Fernández Chacón*



*“Sólo cabe progresar cuando se piensa en grande,  
sólo es posible avanzar cuando se mira lejos”.*

JOSÉ ORTEGA Y GASSET



*Dedicado a mi madre:  
tu ilusión por ver este proyecto culminado ha sido mi principal impulso.*



# AGRADECIMIENTOS

*Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo del Dr. Emilio Domínguez Durán. Gracias por introducirme y guiarme a través del sendero de la Investigación Clínica, un camino apasionante que se ilumina con la disciplina y la motivación que contagias a quienes tenemos la suerte de aprender de ti.*

*Gracias...*

*...a mi familia. A mis padres, por vuestro apoyo constante e incondicional y a mis hermanas, Esther y Alba.*

*...a los Dres. Joan Montaner y Rafael Chacón, por haber confiado en este proyecto desde sus inicios.*

*...al Servicio de Documentación Clínica de Hospital Universitario Virgen Macarena, en especial al Dr. Salas.*

*...al Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Virgen Macarena. A todos los que en su momento fueron mis adjuntos y mis residentes. En especial a María Luisa Calero por su implicación en este proyecto y al Dr. Serafín Sánchez, por habernos brindado las herramientas necesarias para llevarlo a cabo.*

*...al Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena, en especial a María Ruiz de Arcos, por enriquecer este trabajo.*

*...a Efrén, por darnos luz en momentos de oscuridad.*

*...a Fátima Alarcón Balanza, María José López Urbano, Ana Nogales Nieves, Estela Palmero Olmo y Ana Palomo Sánchez, que han sido, son y serán parte fundamental de este trabajo. Y a Blas Poyatos Poyatos, Antonio Mora Quintero, Feliciano Valle Martín, Teresa Manjón Collado y Beatriz Bullón Fernández.*

*...a Pedro, por tu entrega y cariño.*

*Gracias a todas las personas que de un modo u otro han hecho posible este trabajo. Siempre os estaré agradecida.*





# ÍNDICE

<b>Agradecimientos</b> .....	7
<b>Índice</b> .....	9
<b>Introducción</b> .....	11
Epidemiología y clasificación de las alteraciones del equilibrio .....	11
Síndrome vestibular agudo en los servicios de Urgencias Hospitalarias.....	12
El vértigo de etiología vascular .....	13
Relación entre riesgo cardiovascular y alteraciones del equilibrio .....	14
Estado del arte .....	15
Justificación y objetivos del estudio .....	17
<b>Material y métodos</b> .....	19
Fases.....	19
Fase I.....	20
Fase II .....	20
Fase III.....	22
<b>Resultados</b> .....	27
Fase I.....	27
Fase II .....	27
Fase III.....	29
<b>Discusión</b> .....	37
Fase I.....	37
Fase II .....	38
Fase III: metodología .....	40
Fase III: resultados.....	43
Relación entre alteraciones del equilibrio, riesgo cardiovascular y eventos.....	45
Implicaciones de los resultados en la atención en Urgencias.....	46
Implicaciones de los resultados en la atención en consultas .....	47
<b>Conclusión</b> .....	49
<b>Bibliografía</b> .....	51
<b>Anexos</b> .....	61
Anexo 1: Documento de recogida de datos en Atención Primaria .....	63
Anexo 2: Documento de clasificación de diagnósticos utilizado durante la fase III. ....	65

<b>Artículos publicados</b> .....	<b>67</b>
Artículo 1: Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients .....	69
Artículo 2: Epidemiología de los trastornos del equilibrio en Atención Primaria .....	77
Artículo 3: Balance disorders as potential confounders associated with an increased risk of acute cerebrovascular accidents .....	89

# INTRODUCCIÓN

## Epidemiología y clasificación de las alteraciones del equilibrio

Las alteraciones del equilibrio son un fenómeno muy frecuente en la población. Afectan al 3% de la población adulta(1); a casi el 2% de los adultos jóvenes y a más del 30% de los ancianos, siendo entre dos y tres veces más frecuentes en el sexo femenino.

Las alteraciones del equilibrio se pueden clasificar en tres formas fundamentales: según su cronopatología, según los desencadenantes y según el contexto y los síntomas asociados(2). Según la cronopatología, las alteraciones del equilibrio pueden encuadrarse en tres síndromes principales: el síndrome vestibular agudo, el síndrome vestibular episódico y el síndrome vestibular crónico.

El síndrome vestibular agudo (SVA) es un episodio de disfunción vestibular de inicio abrupto. Se presenta con una duración mínima de 24 horas, y puede durar incluso semanas. Recientemente, se ha definido un subtipo de SVA cuya duración es menor a las 24 horas. Esta entidad se denomina síndrome vestibular agudo transitorio(3). El SVA se manifiesta con náuseas y vómitos, nistagmo, intolerancia al movimiento y cortejo vegetativo. Los pacientes se muestran menos sintomáticos en reposo, pero incluso en el reposo persiste la clínica de inestabilidad. Este grupo se puede subdividir en vértigo agudo con hipoacusia, provocado por entidades como la neuritis cocleovestibular o el accidente cerebrovascular de la arteria cerebelosa anterior inferior, y en vértigo agudo sin hipoacusia como la neuritis vestibular. La neuritis vestibular es precisamente la causa más frecuente de SVA. Ocupa el 3-10% de las consultas otoneurológicas específicas, con una prevalencia del 3,5 por 10000 habitantes.

El SÍNDROME VESTIBULAR EPISÓDICO (SVE), o vértigo recurrente, se caracteriza por la presencia de crisis vertiginosas de duración variable, desde segundos hasta días, aunque la mayoría duran de minutos a horas, con periodos intercríticos habitualmente asintomáticos. La mayoría de los pacientes se muestran asintomáticos en el momento de la evaluación, por lo que adquiere gran importancia la historia clínica. Si en el momento de la exploración, el paciente aún permanece sintomático, es necesario descartar un SVA. Las enfermedades que causan SVE se subclasifican en función de la presencia y la naturaleza de sus desencadenantes. Entre los SVE con desencadenantes, la causa más frecuente es el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB), que ocupa en torno al 20-30% de las consultas otoneurológicas especializadas. La prevalencia anual del VPPB es del 1,6%(4). La prevalencia según el rango etario es de 0,5% en pacientes de 18 a 39 años, 3,4% en pacientes mayores de 60 y más del 10 % por encima de los 80 años(5). En frecuencia, el VPPB como causa de SVE con desencadenantes, es seguido por la hipotensión ortostática y por causas centrales que mimetizan el VPPB. El SVE espontáneo se caracteriza por el desarrollo de crisis repetidas de vértigo, más prolongadas en el tiempo, de minutos a horas de duración. La

mayoría de los pacientes son asintomáticos en los intervalos intercríticos. Dentro de este grupo, se encuentra la migraña vestibular (MV), los accidentes isquémicos transitorios (AIT) y la enfermedad de Ménière (EM). La MV es la segunda causa más frecuente de SVE y ocupa hasta el 6-8 % de las consultas otoneurológicas específicas(6). La prevalencia anual se estima en torno al 0'89%. La definición de MV por parte de la *Sociedad Bárány* propone la distinción entre MV definida y MV probable en función de la presencia de determinados criterios diagnósticos. Los AIT son una causa frecuente de SVE que se tratarán con más detalle en el apartado de vértigo vascular. La EM es la tercera causa más frecuente de SVE y se manifiesta mediante episodios de vértigo espontáneo con hipoacusia neurosensorial fluctuante, acúfenos y plenitud ótica. Existen criterios diagnósticos específicos que subclasifican la EM en definida o probable(7). La prevalencia de EM es de entre 34-190 casos por cada 100000 habitantes. Habitualmente se inicia desde la tercera a la séptima décadas de la vida y presenta una ligera preponderancia femenina.

El SÍNDROME VESTIBULAR CRÓNICO (SVC) se caracteriza por presentar síntomas vestibulares persistentes en el tiempo sin claros episodios de exacerbación. Se trata de un conjunto heterogéneo de enfermedades entre las cuales la más frecuente es el mareo postural-perceptual persistente (PPPD), aunque también existen, entre otras, la insuficiencia vestibular bilateral, el *mal de débarquement* y algunos trastornos neurodegenerativos como el *downbeat nystagmus syndrome* y otros trastornos cerebelosos(8).

## Síndrome vestibular agudo en los servicios de Urgencias Hospitalarias

Las alteraciones del equilibrio en los servicios de Urgencias son muy frecuentes. Según el estudio de Newman-Toker, hasta un 10% de las visitas a estos servicios se deben a trastornos del equilibrio, siendo el principal motivo de consulta en este ámbito(9). En pacientes mayores de 65 años, las consultas debidas a estos trastornos se llegan a estimar entre el 13% y el 38%(10). Estas visitas incluyen casos de SVA, SVE y SVC, cuya etiología corresponde en un 32,9% de los casos a causas otoneurológicas; en un 21,1% de los casos, a causas cardiovasculares; en un 11,5% de los casos, a causas respiratorias; en un 11,2% de los casos, a causas neurológicas y en el resto de los casos a causas metabólicas, medicamentosas, psiquiátricas, digestivas, genitourinarias o infecciosas. El 4% de los casos corresponden a accidentes cerebrovasculares agudos.

El SVA, por la potencial gravedad en algunas de sus etiologías, adquiere una relevancia importante en estos servicios. Se estima que hasta el 20% de los vértigos o mareos atendidos en estos servicios se manifiestan como SVA. Entre estos, el 70% se trata procesos de origen otológico y el 25% corresponden a accidentes cerebrovasculares agudos(11), en su mayoría ictus isquémicos o accidentes isquémicos transitorios(12).

## El vértigo de etiología vascular

Las alteraciones del equilibrio secundarias a patologías vasculares, ya sean isquémicas, hemorrágicas o anatómicas, se engloban bajo el término de vértigo vascular. El órgano vestibular es altamente susceptible a la isquemia, dado que presenta una circulación terminal con ausencia de arterias colaterales(13). Las alteraciones vasculares isquémicas del sistema vestibular representan un 3% del total de las alteraciones del equilibrio. La cifra es variable según las series, pero su identificación es importante dado su pronóstico desfavorable(14). La relevancia de los accidentes cerebrovasculares que pueden causar estas alteraciones radica en su afectación progresiva y potencialmente irreversible del sistema nervioso central, así como en su tendencia a la reaparición en el tiempo, fundamentalmente en los primeros días tras su presentación(15).

Existen varias causas de ictus de circulación posterior. La causa más frecuente de estos ictus son émbolos que provocan oclusión vascular(16). También pueden producirse fenómenos arterioescleróticos, que son más frecuentes en la circulación posterior que en la circulación anterior. Se han descrito también anomalías anatómicas, siendo la más destacada, la hipoplasia vascular de la arteria vertebral. Esta variación anatómica puede encontrarse en el 12% de los individuos sanos y su prevalencia está aumentada en pacientes con MV y neuritis vestibular, casos en los que se agrava el pronóstico(17). Su presencia por sí sola puede no tener significación patológica, pero puede provocar áreas de hipoperfusión e inestabilidad de placas de arterioesclerosis.

Según el curso de la enfermedad, el vértigo vascular se puede diferenciar en agudo prolongado, en agudo transitorio y en episódico espontáneo. Estas entidades tienen unos criterios diagnósticos específicos que convierten el diagnóstico en definido o probable. La principal diferencia entre ellas es la duración de los síntomas: las 24 horas de evolución se definen como la duración de corte entre un episodio agudo y uno prolongado(18).

El vértigo vascular se puede manifestar de manera diversa(19). Clásicamente, se ha descrito una clasificación sindrómica que diferencia los eventos vasculares cerebrales en función de la arteria afectada. Sin embargo, actualmente se acepta que, en ocasiones, la manifestación clínica de algunas alteraciones vasculares pueda ser similar, aunque esta ocurra en diferentes territorios arteriales. En este sentido, la aparición de un vértigo aislado puede ser secundaria a la afectación vascular de diversos territorios: se presenta en el 25% de los ictus isquémicos de la circulación posterior y en el 15% de los accidentes isquémicos transitorios(20). Las estructuras en las que es más frecuente que su afectación vascular pueda manifestarse como vértigo aislado son el cerebelo, en casi un 70% de los casos, fundamentalmente en el nódulo y en la úvula central(21,22); el núcleo vestibular, situado en el surco bulboprotuberancial, o la arteria vertebral entre las salidas de la arteria cerebelosa posteroinferior y anteroinferior. En estos casos, el cuadro clínico puede ser clínicamente

indistinguible de los SVA secundarios a una infección viral. Esta similitud clínica puede hacer que se incurra en un infradiagnóstico.

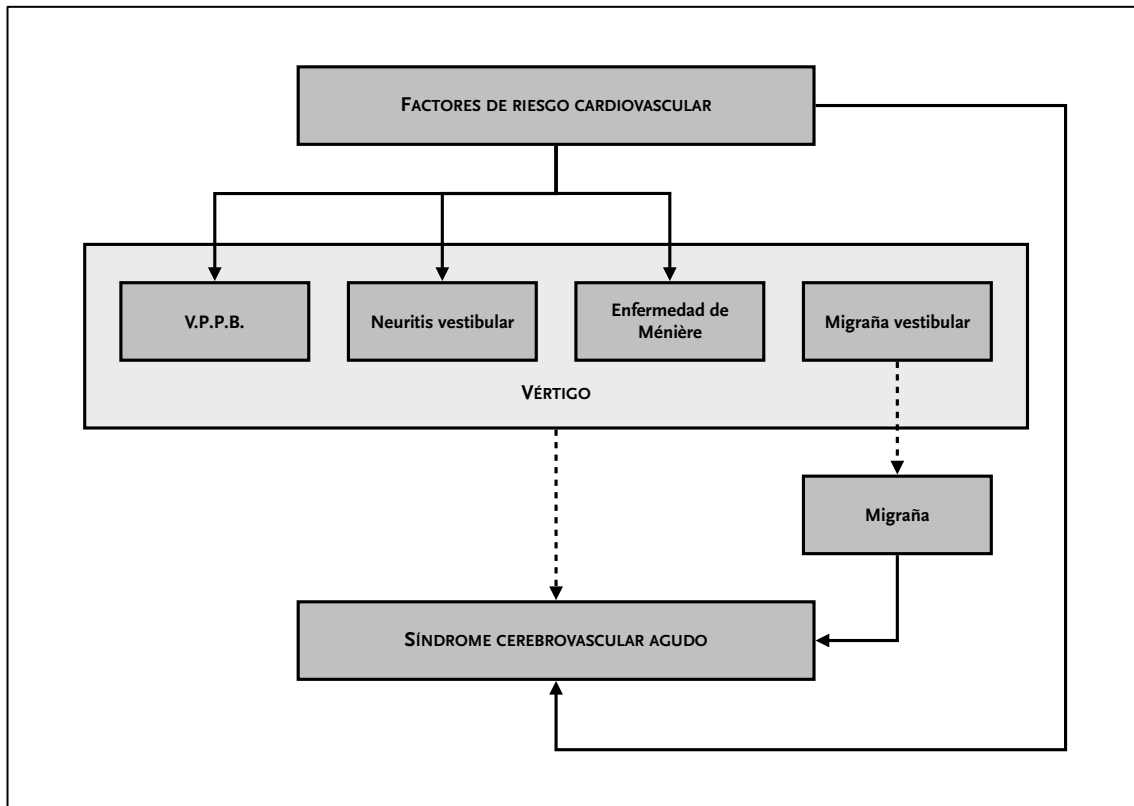
Las tasas de infradiagnóstico de los vértigos de origen vascular que se manifiestan como vértigo aislado son aproximadamente de un 44%. En concreto, hasta un 35% de los ictus isquémicos y hasta un 90% de los accidentes isquémicos transitorios(23) que se manifiestan como vértigo aislado no son diagnosticados como tales y reciben otro tipo de diagnóstico. El uso de exámenes a pie de cama validados permite clasificar al paciente con vértigo en función de su exploración clínica en cuadros centrales, potencialmente peligrosos, y cuadros periféricos, presumiblemente más banales. La correcta clasificación de estos cuadros permite optimizar el uso de las pruebas de imagen más adecuadas para el despistaje de patología vascular, que, de manera habitual, no están disponibles en la mayoría de los servicios de urgencias y emergencias(24–26). Sistematizar el uso de estos exámenes clínicos e integrarlos dentro de protocolos diagnósticos en pacientes con vértigo agudo es fundamental para proporcionar a estos pacientes un manejo más seguro(27).

## **Relación entre riesgo cardiovascular y alteraciones del equilibrio**

Las alteraciones vasculares están directamente relacionadas con la presencia de factores de riesgo cardiovascular(28,29). En este sentido, la presencia de factores de riesgo cardiovascular aumenta la probabilidad de desarrollar un accidente cerebrovascular agudo, sobretodo en áreas vulnerables a la isquemia como el sistema vestibular(30–34). Dentro de las asociaciones causales entre factores de riesgo cardiovascular e isquemia del sistema vestibular, ha cobrado interés en los últimos años el estudio de la relación que existe entre estos y las alteraciones del equilibrio con objeto de disponer de un marcador que sea capaz de prever el desarrollo de eventos cerebrovasculares futuros(30).

Actualmente se ha establecido que cualquier tipo de vértigo aumenta el riesgo de padecer un accidente vascular cerebral. Se han comprobado asociaciones entre el VPPB, la neuritis vestibular y la enfermedad de Ménière. La migraña vestibular, por su parte, no ha demostrado asociación con el desarrollo de accidentes vasculares cerebrales; sin embargo, la migraña vestibular está relacionada con la migraña, que sí lo ha hecho. Finalmente, los factores de riesgo cardiovascular están implicados en el desarrollo de cualquier tipo de patología otoneurológica y en el desarrollo de accidentes vasculares cerebrales, creando una compleja red de presuntas causas y consecuencias que se esquematizan en la FIGURA I(35–38).

Figura 1: Esquema de las relaciones entre factores de riesgo cardiovascular, enfermedades otoneurológicas, migraña y accidentes vasculares cerebrales.



## Estado del arte

El interés previamente comentado por conocer la relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el futuro desarrollo de eventos cerebrovasculares ha originado en los últimos años la publicación de varios estudios sobre el tema. Actualmente, se ha demostrado que existe un aumento de factores de riesgo cardiovascular tanto en los pacientes con vértigo vascular como en los pacientes con vértigos de otras etiologías. Además, se conoce que en ambas poblaciones existe un incremento del riesgo de desarrollo de enfermedades cerebrovasculares(36,39).

Todos los estudios que analizan la incidencia de accidentes cerebrovasculares en los pacientes con alteraciones del equilibrio son retrospectivos, presentan diversidad metodológica y en ocasiones muestran disparidad en sus resultados.

Los primeros estudios realizados analizaron de manera exclusiva la población con alteraciones del equilibrio. El objetivo era estimar la prevalencia de accidentes cerebrovasculares durante el tiempo de seguimiento y determinar qué factores de riesgo se asociaban al grupo que desarrollaba los eventos(40,41). Tras estos primeros estudios, surgieron estudios mayores, en los cuales se incluyó la existencia de un grupo control. El objetivo de estudios posteriores fue estimar cómo

variaba la frecuencia en el desarrollo eventos cerebrovasculares entre ambos grupos(30). Todos estos estudios se realizaron de forma retrospectiva y, por tanto, manejaron datos indirectos procedentes de historias clínicas con diagnósticos codificados con términos imprecisos como “vértigo”, “mareo”, “vértigo periférico” o “vértigo central”.

Los estudios que diferenciaron entre la población diagnosticada de “vértigo” y la población diagnosticada de “mareo” tenían como objetivo estimar el peso de cada una de estas etiquetas en el desarrollo de un evento cerebrovascular llegando a conclusiones contradictorias. Mientras que, en uno de los estudios, la población con mareo se relacionó más con el desarrollo de accidentes cerebrovasculares(41), en el otro estudio, fue la población con vértigo la que presentó mayor proporción de eventos(40). Esto se debe a que esta clasificación sintomática no se corresponde unívocamente con alteraciones neurobiológicas concretas de las alteraciones del equilibrio: una misma alteración del sistema vestibular pueden presentar ambos síntomas. Por tanto, hoy en día no se puede utilizar el tipo de síntoma del paciente como herramienta que sirva para predecir el desarrollo de un evento cerebrovascular.

El uso de las etiquetas diagnósticas “vértigo periférico” y “vértigo central” en los estudios previos presenta poca fiabilidad teniendo en cuenta que se trata de estudios retrospectivos que utilizan estas etiquetas como diagnósticos certeros, cuando en realidad proceden de episodios de Urgencias hospitalarias, en las cuales no se dispone ni de una formación médica subespecializada ni de acceso a pruebas de imagen válidas para detectar isquemias precoces.

Los estudios realizados hasta la fecha presentan diferencias notables en lo relacionado con el tiempo de seguimiento. Kim *et al.* propusieron un tiempo de seguimiento de 180 días, observando que es durante el primer mes tras el episodio vertiginoso cuando más eventos se producen(41). Esta misma observación fue realizada por Lee *et al.* que establecieron en su estudio un tiempo de seguimiento de cuatro años, comprobando que la mayoría de los eventos sucedían durante los primeros meses tras de la presentación de la alteración del equilibrio(42).

Este estudio de Lee *et al.* es un estudio de cohortes de base hospitalaria en el que los autores compararon el número de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares que ocurrieron en dos grupos: un primer grupo de pacientes dados de alta de Urgencias diagnosticados de vértigo o de mareo y un segundo grupo control de pacientes dados de alta de Urgencias con otros diagnósticos durante el mismo período. La población control se ajustó a la población de casos con respecto a la edad de forma que la distribución por rangos etarios fue idéntica en ambos grupos. A continuación, se calculó el riesgo acumulado de desarrollar accidentes vasculares cerebrales durante los tres primeros años tras el alta de Urgencias y se determinaron las variables estadísticamente asociadas al desarrollo de eventos en cada grupo. Como resultado, se obtuvo que el riesgo de desarrollar un ictus isquémico en la población dada de alta por vértigo es hasta dos veces mayor que en la población general. La edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión, la diabetes, la fibrilación



auricular y la enfermedad coronaria fueron factores de riesgo cardiovascular que se detectaron significativamente en mayor proporción en el grupo de pacientes con vértigo o mareo y, por tanto, se atribuyó el aumento significativo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en estos pacientes a la mayor presencia de factores de riesgo cardiovascular. El análisis multivariante determinó que la edad avanzada y la enfermedad coronaria actuaban como factores de riesgo independientes a los demás para el desarrollo de eventos. La diferencia entre este estudio y los previos es la existencia de un grupo control emparejado por la edad.

Este estudio subrayó la importancia del emparejamiento de la población con vértigo y la población control para los siguientes estudios que se realizaran. En este contexto, el estudio de Atzema *et al.*(43) se realizó comparando dos grupos en los que existía una proporción similar de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular incluidos. Este estudio emparejó pacientes con vértigo periférico con un grupo control formado por pacientes que habían sufrido un cólico nefrítico, por lo que pudo analizar el peso del vértigo en el desarrollo de eventos. El estudio obtuvo un riesgo de accidente cerebrovascular hasta 50 veces mayor en los primeros siete días tras el alta de Urgencias en el grupo con vértigo. Este dato causó una alarma en el ámbito médico dado que señalaba que probablemente parte de estos vértigos dados de alta ocultaban un accidente cerebrovascular agudo en el episodio de Urgencias.

## Justificación y objetivos del estudio

El estudio de la relación entre las alteraciones del equilibrio y el desarrollo en el futuro de accidentes cerebrovasculares es un tema de importancia en la actualidad. La elevada prevalencia de patología vertiginosa en la asistencia clínica que puede obedecer a enfermedades potencialmente graves obliga a que el manejo de los pacientes sea cada vez más preciso.

Son necesarios estudios de mayor calidad para dilucidar la relación entre factores de riesgo cardiovascular, alteraciones del equilibrio y desarrollo de eventos cerebrovasculares. Estos nuevos estudios deben suplir las carencias de los estudios existentes hasta la fecha, que contienen sesgos debido a su diseño retrospectivo y de base hospitalaria, que dificultan obtener conclusiones extrapolables a la población general.

Este escenario clínico motivó a los profesionales del Hospital Universitario Virgen Macarena a realizar estudios para aclarar esta relación, con el objetivo de obtener como marcador las alteraciones del equilibrio para pronosticar el desarrollo de un evento cerebrovascular en los meses posteriores. Entre los años 2016 y 2020, se realizaron tres estudios de complejidad creciente en este centro, que obtuvieron resultados de interés para la comunidad clínica y que fueron publicados en revistas científicas. El diseño de estos estudios, los resultados de estos, el compendio de los artículos publicados y las conclusiones derivadas de su conjunto conforman esta tesis doctoral.



# MATERIAL Y MÉTODOS

## Fases

Esta tesis doctoral comprende un conjunto de tres estudios realizados de forma sucesiva entre los años 2016 y 2020, englobados dentro de un proyecto para comprender la relación que existe entre las alteraciones del equilibrio y los accidentes cerebrovasculares. Con cada estudio, se obtuvieron resultados y conclusiones que originaron nuevas hipótesis que sirvieron de punto de partida para el estudio sucesivo, de modo que los estudios fueron aumentando en complejidad, diseño y tamaño muestral a lo largo del proyecto.

Los cinco años de duración del proyecto pueden ser divididos en tres fases. Cada una de estas fases se centra en la realización de uno de los tres estudios. Las fases mencionadas se detallan a continuación:

**FASE I: ESTUDIO PRELIMINAR RETROSPECTIVO DE ÁMBITO HOSPITALARIO.** La fase I se realizó durante el año 2016 y consistió en un estudio preliminar de ámbito hospitalario cuyo objetivo fue observar si los pacientes con vértigo dados de alta en las consultas externas hospitalarias o tras un ingreso hospitalario tenían un riesgo más elevado de desarrollar accidentes cerebrovasculares en comparación con la población general.

**FASE II: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE ÁMBITO HOSPITALARIO.** La fase II se realizó durante el año 2017 y se llevó cabo mediante un estudio observacional retrospectivo de base hospitalaria que incluyó a los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias por vértigo o mareo durante el año 2015. El estudio pretendió averiguar si el riesgo de presentar accidentes cerebrovasculares en los pacientes que acuden a Urgencias por vértigo o mareo tras el alta de este episodio era superior al de la población general, así como investigar el papel de los factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de los eventos en estos pacientes.

**FASE III: ESTUDIO DE COHORTES PROSPECTIVAS DE ÁMBITO POBLACIONAL.** La fase III tuvo lugar entre los años 2017 y 2020. Esta fase consistió en la realización de un estudio observacional prospectivo con base poblacional en el que se recogieron y diagnosticaron todos los vértigos que acontecieron en la población de referencia. Este estudio pretendió responder si las alteraciones del equilibrio eran un factor de riesgo independiente a los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y el papel que desempeñaba cada tipo de alteración del equilibrio en el desarrollo de los eventos.

## Fase I

**OBJETIVO.** Comprobar si el riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares en los pacientes dados de alta de consultas externas hospitalarias o de hospitalización por un cuadro vertiginoso es superior al riesgo de la población general.

**DISEÑO.** Estudio retrospectivo de ámbito hospitalario.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Se incluyeron todos los pacientes que habían sido dados de alta de consultas externas y de hospitalización, independientemente del servicio de origen, desde el 2012 al 2016, con alguna de las siguientes codificaciones diagnósticas: “vértigo”, “crisis vertiginosa” o “vértigo periférico”.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Los pacientes cuya alteración del equilibrio era debida a un accidente cerebrovascular no fueron tenidos en cuenta en el estudio.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Utilizando el módulo de “Gestión del Conocimiento” del programa “Diraya”, se realizó una búsqueda de los términos “vértigo”, “crisis vertiginosa” y “vértigo periférico” en todos los informes de alta de consultas externas o informes de alta hospitalarios elaborados en el Hospital Universitario Virgen Macarena entre 2012 y 2016. Se revisaron un número de historias clínicas, identificando el momento en el que se había producido la alteración del equilibrio por la cual el paciente había sido incluido en la búsqueda y la existencia de algún ingreso hospitalario posterior debido al desarrollo de accidentes cerebrovasculares hasta la fecha de realización del estudio. En caso de haberse producido dicho ingreso, el paciente era codificado como positivo. Utilizando técnicas estadísticas, la incidencia anual de accidentes cerebrovasculares entre los pacientes de la muestra y su intervalo de confianza y se comparó con el riesgo de la población general.

## Fase II

**OBJETIVO.** Calcular el riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares en los pacientes dados de alta del Servicio de Urgencias por vértigo o mareo y establecer cuáles son los factores de riesgo cardiovascular asociados a un aumento de la probabilidad de desarrollar un accidente cerebrovascular posterior.

**DISEÑO.** Estudio observacional retrospectivo de ámbito hospitalario.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Se incluyeron todos los pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen Macarena durante el año 2015 cuyo motivo principal de consulta fue codificado como vértigo o mareo.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Se excluyeron los pacientes que fueron diagnosticados de AIT o ictus durante su estancia en Urgencias o su ingreso hospitalario en el caso de producirse. Los pacientes en los que, al revisar la historia clínica de Urgencias, se comprobó que su principal motivo de consulta no fue ni vértigo ni mareo fueron excluidos también.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se solicitó al Servicio de Documentación del Hospital Universitario Virgen Macarena una búsqueda que incluyese la totalidad de pacientes codificados como “vértigo” o “mareo” en el campo diagnóstico de los episodios de Urgencias ocurridos durante el año 2015, utilizando los códigos relacionados de la CIE-9. El total de historias obtenidas fue revisado por un equipo formado por tres otorrinolaringólogos, que se encargó de comprobar si el episodio cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y, en caso afirmativo, de recoger las variables listadas en la TABLA 1. A continuación, se comprobó si cada paciente había desarrollado accidentes cerebrovasculares durante el año transcurrido tras el episodio de Urgencias. La muestra se dividió en dos grupos en función de si el paciente había sufrido o no dicho evento. Mediante el software estadístico SPSS versión 20, se calcularon la incidencia de accidentes cerebrovasculares de la muestra y la *odds ratio* para desarrollar dicho evento respecto a la población general. Los datos de incidencia de accidentes cerebrovasculares de la población general fueron obtenidos de un estudio de base poblacional realizado en nuestro medio(44). Tras esto, se compararon las prevalencias de las variables obtenidas en los dos grupos mediante los tests estadísticos chi-cuadrado y Fisher para variables cualitativas y mediante el test de U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. En esta parte del estudio, se estableció un nivel de significación de 0,0029, obtenido tras aplicar la corrección de Bonferroni. Finalmente, se realizó un análisis multivariante de las variables que habían alcanzado la significación estadística en los tests anteriores.

Tabla 1: Variables recogidas durante la realización de la fase II.

Sexo.	Osteoporosis.
Edad.	Uso de antiagregantes.
Hipertensión arterial.	Duración del vértigo.
Diabetes.	Accidente cerebrovascular previo.
Dislipemia.	Vértigo o mareo previos.
Enfermedad vascular periférica.	Signos cerebelosos.
Episodio isquémico cardiaco previo.	Alteraciones en la marcha.
Tabaquismo.	Focalidades neurológicas.
Fibrilación auricular.	

## Fase III

**OBJETIVO.** Establecer si los trastornos del equilibrio actúan como factores de riesgo independiente con respecto a otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares o actúan como factores de confusión actuando sobre otros factores de riesgo cardiovascular definidos. Como objetivo secundario, se obtendrá un análisis de distribución epidemiológica de las AE en la muestra.

**DISEÑO.** Estudio observacional prospectivo con base poblacional.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Se seleccionaron todos los pacientes mayores de 18 años procedentes de cupos de médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria que desempeñan su labor asistencial en centros de Atención Primaria pertenecientes al área de salud del Hospital Universitario Virgen Macarena.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Se excluyeron los pacientes menores de 18 años.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** La población cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Virgen Macarena se divide en conglomerados. Cada conglomerado está formado por cada uno de los cupos de los médicos de Atención Primaria que atienden a dicha población. Se seleccionaron cinco de estos conglomerados, que fueron los correspondientes a los de cinco médicos residentes de Medicina Familiar y Comunitaria que participaron en este estudio. A través del Servicio de Documentación del área sanitaria, se obtuvieron los datos demográficos y los datos relativos a la presencia de factores de riesgo cardiovascular de los sujetos incluidos. Los datos recogidos, se incluyen en la TABLA 2.

Los médicos internos residentes fueron formados durante un período de siete meses previo al inicio del estudio. Dicha formación consistió en una rotación individual de un mes en la consulta de Otoneurología. Los residentes fueron formados en Otoneurología general, con especial atención al síndrome vestibular agudo, al diagnóstico y tratamiento del VPPB, a la hipotensión ortostática y a los síntomas vestibulares de origen farmacológico.

El estudio comenzó el 15 de octubre de 2017. Los médicos internos residentes debían recoger los casos de todos sus pacientes que consultasen a partir de este momento por cualquier tipo de vértigo, mareo o inestabilidad en las consultas de Atención Primaria. Si los pacientes hubiesen acudido por estos síntomas o por un accidente cerebral vascular a Urgencias Hospitalarias, los médicos internos residentes recibirían un aviso de este episodio a través de un sistema informático interno de notificación de alertas, tras lo cual debían rescatar al paciente para su estudio en consulta. A continuación, los pacientes eran estudiados por ellos utilizando el diagrama de flujo que se muestra en la FIGURA 2 y debiendo cumplimentar el documento que se junta en el ANEXO I. Según el diagrama de flujo, algunos enfermos eran diagnosticados en

el ámbito de la Atención Primaria y otros debían ser derivados para su estudio en el ámbito de la Atención Especializada. En caso de precisar una derivación, la demora no debía exceder de un plazo máximo de 14 días. Los diagnósticos fueron codificados según el documento que se adjunta en el ANEXO 2. La mayor parte de estos diagnósticos están basados en los documentos de consenso de la Sociedad Bárány(7,45-48). El periodo de recogida de pacientes concluyó el 14 de octubre de 2019.

Tras haber realizado el diagnóstico de estos pacientes, los pacientes seleccionados fueron clasificados en dos grupos en función de si habían desarrollado alguna alteración del equilibrio o no. Llegados a este punto, fue necesario definir qué se consideraba una alteración del equilibrio. Para ello, se crearon cinco definiciones de alteración del equilibrio, que aparecen recogidas en la TABLA 3. Los pacientes cuya alteración del equilibrio fue filiada como un accidente cerebral vascular, ictus o AIT, no fueron considerados positivos en ninguna de las cinco definiciones anteriores.

Se realizó el seguimiento de todos los pacientes desde el inicio de la recogida de pacientes hasta la finalización de esta. Se consideró “evento” toda enfermedad isquémica del sistema nervioso central, tanto AIT como ictus isquémico, que se presentó en toda la población durante el periodo de recogida de pacientes. Los casos de SVA con una regla HINTS(49) sugerente de afectación del sistema nervioso central, tras el oportuno despistaje de otros trastornos vestibulares más comunes, como neuritis vestibular, primeras crisis de VPPB, de migraña vestibular o de enfermedad de Ménière, y en los que se observaron lesiones isquémicas en el sistema nervioso central en una resonancia magnética fueron clasificados como eventos tipo ictus. Los casos de SVA o SVE que presentaron uno o varios episodios de vértigo, que no cumpliesen criterios de VPPB, de migraña vestibular, de enfermedad de Ménière o de paroxismia vestibular y que presentaron una RM craneal normal, según los criterios propuestos por Bronstein(50), fueron considerados como eventos tipo AIT. Todos los eventos fueron revisados retrospectivamente por un neurólogo perteneciente al servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen Macarena quien validó el diagnóstico para su inclusión en el análisis estadístico.

El análisis estadístico fue realizado con el *software* SPSS versión 25. En primer lugar, se utilizó el *test* de Fisher para conocer si la prevalencia de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular era significativamente superior en los pacientes que habían desarrollado eventos cerebrovasculares. Se consideraron cada una de las cinco definiciones de alteración del equilibrio como presuntos factores de riesgo cardiovascular y se incluyeron como variables en esta parte del análisis. A continuación, las variables que habían alcanzado la significación estadística en el *test* de Fisher, se utilizaron para construir un modelo multivariante. En caso de que alguna de las variables de alteración del equilibrio resultase significativa, se crearía un modelo propio para cada una. El nivel de significación que se consideró para incluir una variable

en el modelo fue de 0,05. Se utilizó un modelo de regresión logística, tipo *forward stepwise selection* que introducía las variables en el modelo de forma condicional hacia delante.

Tabla 2: Variables recogidas en cada paciente durante la realización de la fase III.

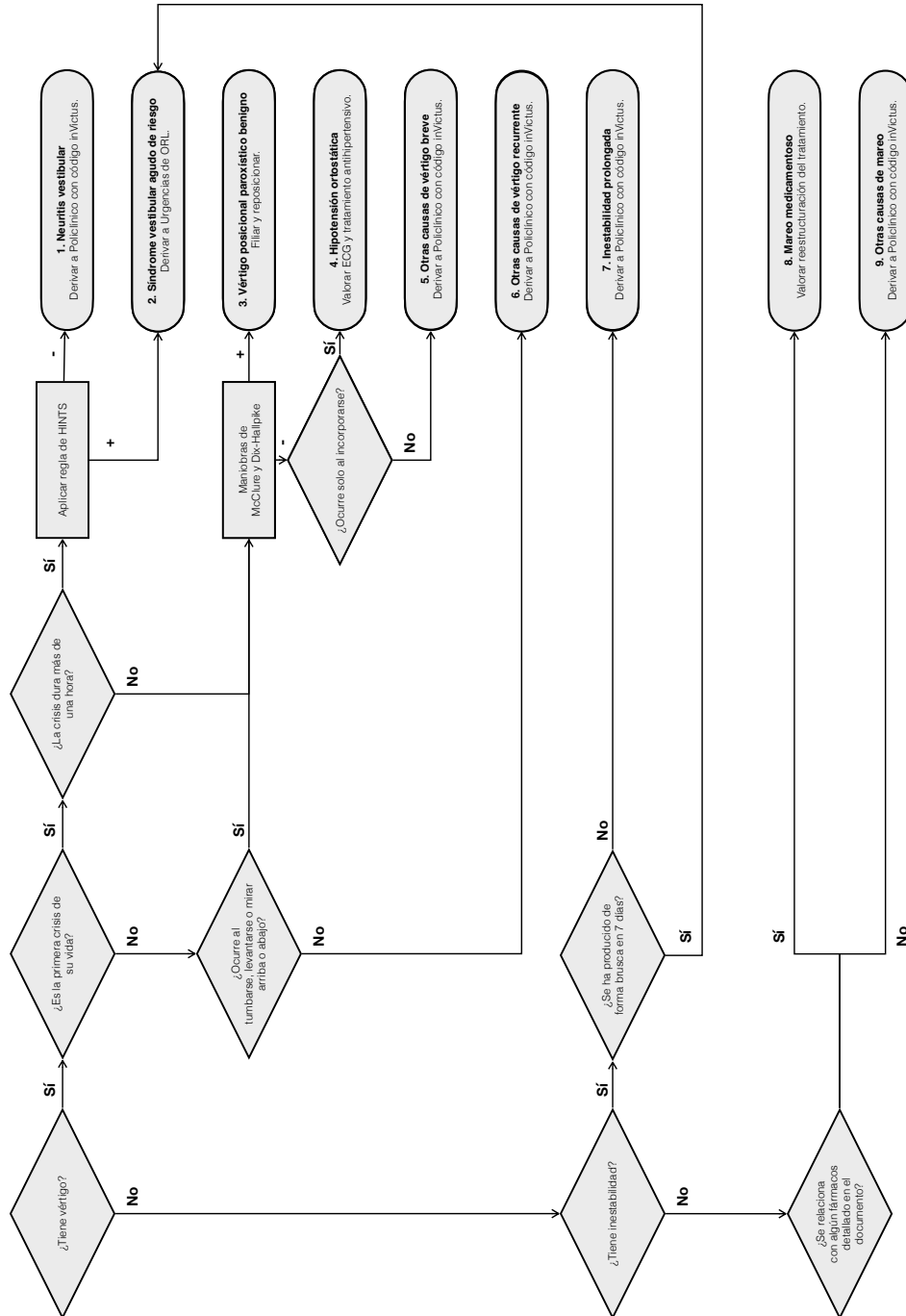
Centro de Atención Primaria.
Sexo.
Edad.
Hipertensión arterial.
Diabetes.
Dislipemia.
Enfermedad vascular periférica.
Tabaquismo superior a un paquete por año.
Fibrilación auricular.
Episodio isquémico cardiaco previo.
Uso de antiagregantes plaquetarios.
Ictus previo.

Tabla 3: Diferentes definiciones de alteración del equilibrio utilizadas durante la fase III.

- DEFINICIÓN 1. Se consideraron positivos únicamente los pacientes diagnosticados de VPPB.
- DEFINICIÓN 2. Se consideraron positivos los pacientes cuya alteración del equilibrio se debía a alteraciones en el oído interno: enfermedad de Ménière, neuritis vestibular y los incluidos en la definición 1.
- DEFINICIÓN 3. Se consideraron positivos los pacientes que consultaron por vértigo, excluyéndose los vértigos provocados por accidentes cerebrovasculares. Fundamentalmente, este grupo se formó por los pacientes con migraña vestibular y los pacientes de la definición 2.
- DEFINICIÓN 4. Se consideraron positivos los pacientes aquejados de vértigo, mareo o inestabilidad, excluyéndose los vértigos provocados por accidentes cerebrovasculares, la hipotensión ortostática o los síntomas secundarios a fármacos.
- DEFINICIÓN 5. Se consideraron positivos todos los pacientes aquejados de vértigo, mareo o inestabilidad, independientemente de la causa, excluyéndose de este grupo aquellos pacientes cuya clínica era debida a accidente cerebrovascular.



Figura 2: Diagrama de flujo para el manejo de los pacientes que presentaban alteraciones del equilibrio.





# RESULTADOS

## Fase I

**NÚMERO DE PACIENTES.** Se incluyeron 102 pacientes dados de alta de episodios de hospitalización o de consultas externas con los diagnósticos de “vértigo”, “crisis vertiginosa”, o “vértigo periférico”.

**TIEMPO DE SEGUIMIENTO.** El tiempo medio de seguimiento fue de 26 meses.

**INCIDENCIA DE EVENTOS.** Un total de 6 pacientes presentaron un ingreso posterior por accidente cerebrovascular, de tipo ictus isquémicos o AIT. Estos 6 pacientes corresponden a un 5,9% de la muestra, con intervalo de confianza al 95% (2,4% - 12,9%).

**COMPARACIÓN CON LA INCIDENCIA DE LA POBLACIÓN GENERAL.** La incidencia de accidentes cerebrovasculares en la población general durante un periodo de tiempo similar al del seguimiento de este estudio, se estimó en el 0,55% a través de estudios previos descriptivos realizados en nuestra área(44). Utilizando los datos publicados en la memoria(51), la *odds ratio* se estimó en 11,36, con un intervalo de confianza al 95% (4,98 - 25,95).

## Fase II

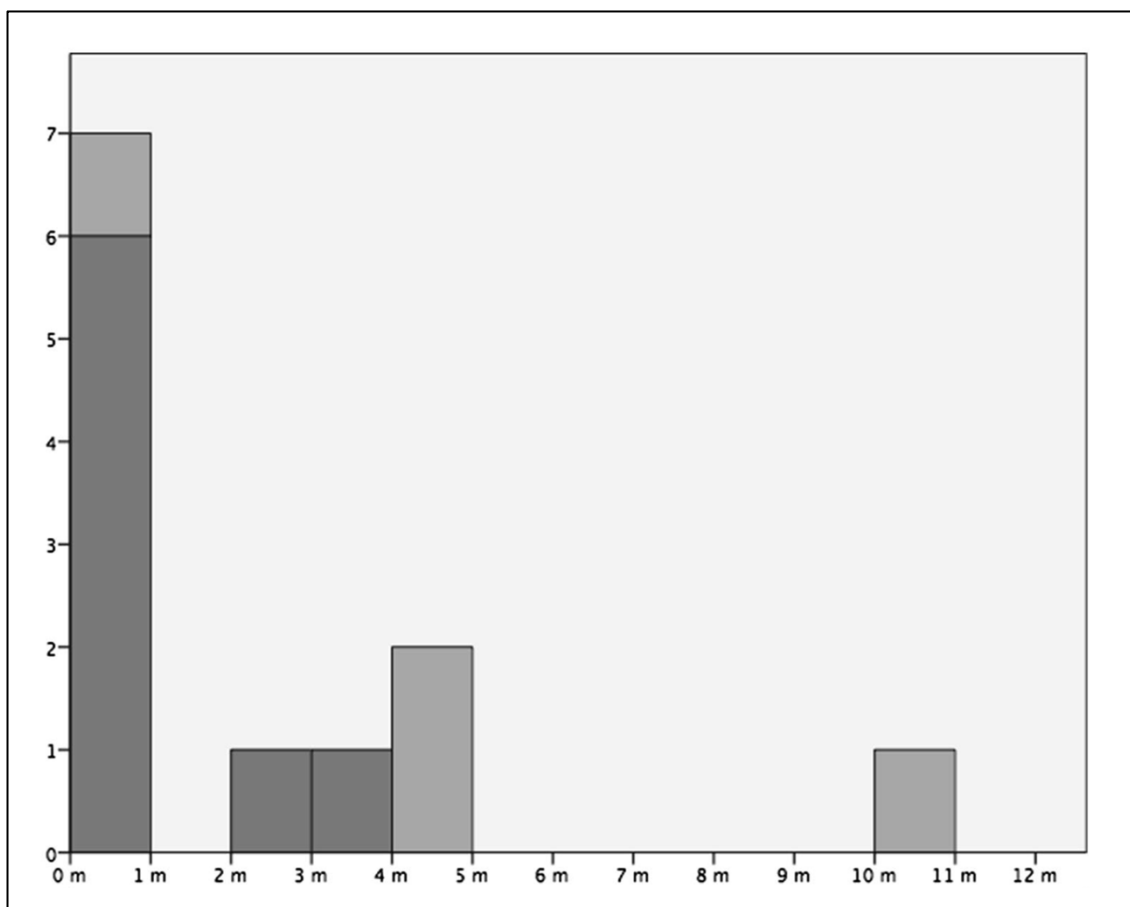
**NÚMERO DE PACIENTES.** Durante el año 2015, 156.972 pacientes fueron atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen Macarena. De estos pacientes, 1.233 pacientes consultaron por clínica de vértigo o mareo, de los cuales 305 pacientes fueron excluidos del estudio por tener una edad inferior a 18 años, porque los síntomas vértigo o mareo no fueron el principal motivo de consulta médica o porque el diagnóstico de vértigo o mareo no se correspondía con la historia del paciente. De este modo, 928 pacientes se incluyeron finalmente en el estudio.

**TIEMPO DE SEGUIMIENTO.** Cada paciente incluido tuvo un seguimiento de un año desde la fecha de la consulta en el servicio de Urgencias para determinar si había desarrollado un accidente cerebrovascular.

**INCIDENCIA DE EVENTOS.** Se detectaron 12 eventos durante el tiempo de seguimiento. De ellos, 8 correspondieron a ictus isquémicos y 4 correspondieron a AIT. Estos 12 pacientes corresponden a un 1,29% de la muestra, con intervalo de confianza al 95% (0,70% - 2,31%). El porcentaje de ictus fue de 0,86%, con un intervalo de confianza al 95% (0,40% - 1,76%) y el porcentaje de AIT fue del 0,43% con un intervalo de confianza al 95% (0,14% - 1,18%).

TIEMPO HASTA EL EVENTO. De los 8 ictus isquémicos, 6 se desarrollaron durante el primer mes tras la consulta en el servicio de Urgencias, 1 evento ocurrió en el segundo mes y 1 evento, en el tercer mes. De los AIT, 1 evento durante el primer mes de seguimiento, 2 eventos durante el cuarto mes y 1 evento en el décimo mes. La distribución de los eventos tras la fecha de consulta puede observarse en la FIGURA 3.

Figura 3: Distribución temporal de los eventos. En gris oscuro se representan los ictus y en gris claro los AIT.



COMPARACIÓN CON LA INCIDENCIA DE LA POBLACIÓN GENERAL. Para realizar esta comparación, se emplearon los datos epidemiológicos del estudio Iberictus(44), que estima una incidencia anual de ictus isquémico de 147 por 100.000 habitantes; una incidencia anual de AIT de 29 casos por 100.000 habitantes y una incidencia global de accidentes cerebrovasculares de 176 casos por 100.000 habitantes. Teniendo en cuenta estos datos, se calcularon las correspondientes *odds ratios*: 5,86 para ictus isquémico, con un intervalo de confianza al 95% (2,72% - 12,0%); 14,9% para AIT, con un intervalo de confianza al 95% (4,8% - 40,7%) y 7,24 para accidentes cerebrovasculares, con un intervalo de confianza al 95% (3,98% -13,12%). Estos datos se esquematizan en la TABLA 4.

Tabla 4: Incidencia de eventos durante el periodo de seguimiento comparados con los datos de referencia de la población general.

EVENTO	CASOS	INCIDENCIA EN MUESTRA	INCIDENCIA EN POBLACIÓN GENERAL	ODDS RATIO
AIT	4	0.43% (0.14% - 1.18%)	29 / 100.000	14.9 (4.8 - 40.7)
ICTUS ISQUÉMICO	8	0.86% (0.40% - 1.76%)	147 / 100.000	5.86 (2.72 - 12.0)
ACV	12	1.29% (0.70% - 2.31%)	176 / 100.000	7.24 (3.98 - 13.12)

DISTRIBUCIÓN DE VARIABLES. Al comparar la incidencia de las variables recogidas en la TABLA I entre los sujetos de la muestra que habían sufrido accidentes cerebrovasculares y los que no lo habían hecho, cinco variables resultaron significativas: edad, diabetes, episodio isquémico cardiaco previo, fibrilación auricular y vértigo o mareo previos. Tras aplicar la corrección de Bonferroni, sólo dos mantuvieron la significación estadística: diabetes y fibrilación auricular, siendo más frecuentes en la población que desarrolló eventos. En la TABLA 5, se recogen las variables estudiadas y su distribución.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE. Las variables diabetes y fibrilación auricular, que alcanzaron la significación estadística en el *test* de Fisher tras la corrección de Bonferroni, se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariante con el objeto de determinar si actuaban de manera independiente entre sí en el desarrollo del evento. El análisis determinó que son independientes entre sí para el desarrollo de un accidente cerebrovascular posterior.

PUBLICACIONES RELACIONADAS. Los resultados de la fase II fueron publicados la revista *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* en un artículo titulado “*Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients*”, que se adjuntan en la sección de artículos.

### Fase III

NÚMERO DE PACIENTES. Los cinco cupos de los cinco médicos de Atención Primaria participantes en el estudio sumaron un total de 7896 personas. La edad media fue de 49 años; el 54% fueron mujeres y el 46%, hombres. Durante el período de reclutamiento, 265 pacientes presentaron vértigo, mareo o inestabilidad, lo que supone una incidencia durante el seguimiento del 3,4% y del 1,7% anual. Hubo 8 pérdidas de pacientes que consultaron por AE, por lo que finalmente se incluyeron 257 casos de pacientes con alteraciones del equilibrio. En el grupo que presentó alteraciones del equilibrio, se encontró un porcentaje de mujeres del 74%, mientras que este porcentaje fue del 53% en varones. La edad media y mediana en el grupo que presentó

alteraciones del equilibrio fue de 61,1 y 65 años respectivamente; en el grupo sin alteraciones del equilibrio estos valores fueron de 47,2 y 46 años. El 77,8% de los pacientes con alteraciones del equilibrio fue valorado exclusivamente en Atención Primaria, mientras que el 22,2% fue derivado a la Atención Especializada. En la TABLA 6 se muestran los diagnósticos realizados a los pacientes.

Tabla 5: Incidencia de eventos en cada categoría estudiada. Se muestran los valores de p y se marcan las variables que fueron significativas antes (\*) y después (\*\*) de la corrección de Bonferroni.

VARIABLE	CATEGORÍAS	INCIDENCIA	P
SEXO	Hombre	2,0%	0,088
	Mujer	0,8%	
EDAD *	0 - 64 años	0,5%	0,011
	> 65 años	2,7%	
HIPERTENSIÓN	Sí	1,6%	0,565
	Desconocido	1,1%	
DIABETES **	Sí	4,4%	0,001
	Desconocido	0,7%	
DISLIPEMIA	Sí	2,8%	0,360
	Desconocido	0,8%	
ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	Sí	3,3%	0,187
	Desconocido	1,2%	
EPISODIO ISQUÉMICO CARDIACO PREVIO *	Sí	5,2%	0,035
	Desconocido	1,0%	
TABAQUISMO	Sí	2,7%	0,265
	Desconocido	1,3%	
FIBRILACIÓN AURICULAR **	Sí	8,9%	0,002
	Desconocido	0,9%	
OSTEOPOROSIS	Sí	0,0%	1,000
	Desconocido	1,3%	
USO DE ANTIAGREGANTES	Sí	2,0%	0,407
	No	1,1%	
DURACIÓN DEL VÉRTIGO	Menos de 1 hora	1,0%	0,596
	1 hora - 24 horas	2,0%	
	Más de 24 horas	0,8%	
ICTUS PREVIO	Sí	1,6%	0,575
	No	1,3%	
VÉRTIGO O MAREO PREVIOS *	Sí	0,4%	0,037
	No	2,2%	
SIGNOS CEREBELOSOS	Sí	3,6%	0,300
	No	1,2%	
ALTERACIONES EN LA MARCHA	Sí	4,5%	0,104
	No	1,1%	
FOCALIDADES NEUROLÓGICAS	Sí	0,0%	1,000
	No	1,4%	

Tabla 6: Diagnósticos realizados en los pacientes. Nótese que la suma es superior al 100% debido a que algunos pacientes presentaban más de un diagnóstico.

DIAGNÓSTICO	CASOS	PORCENTAJE
NEURITIS VESTIBULAR		
SUPERIOR IZQUIERDA	1	0,4%
SUPERIOR DERECHA	2	0,8%
SÍNDROME VESTIBULAR AGUDO DE RIESGO		
LESIÓN ISQUÉMICA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	6	2,3%
LESIÓN DESMIELINIZANTE DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	1	0,4%
PRIMERA CRISIS DE MIGRAÑA VESTIBULAR	3	1,1%
VÉRTIGO POSICIONAL		
CONDUCTOLITIASIS POSTERIOR IZQUIERDA	40	15,1%
CONDUCTOLITIASIS POSTERIOR DERECHA	50	18,9%
CONDUCTOLITIASIS HORIZONTAL IZQUIERDA	5	1,9%
CONDUCTOLITIASIS HORIZONTAL DERECHA	5	1,9%
CUPULOLITIASIS HORIZONTAL DERECHA	2	0,8%
PROBABLE VPPB RESUELTO ESPONTÁNEAMENTE	33	12,5%
CUPULOLITIASIS POSTERIOR DERECHA	2	0,8%
ENFERMEDAD MULTICONDUCTO	3	1,1%
VÉRTIGO POSICIONAL ASOCIADO A MIGRAÑA	1	0,4%
OTROS TIPOS DE VÉRTIGO POSICIONAL CENTRAL	1	0,4%
VPPB SIN CONDUCTO FILIADO	14	5,3%
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	41	15,5%
OTRAS CAUSAS DE VÉRTIGO BREVE		
MISCELÁNEA	3	1,1%
OTRAS CAUSAS DE VÉRTIGO RECURRENTE		
MIGRAÑA VESTIBULAR	32	12,2%
MIGRAÑA VESTIBULAR PROBABLE	12	4,5%
ACCIDENTES ISQUÉMICOS TRANSITORIOS	11	4,2%
NEURINOMA DEL ACÚSTICO DERECHO	1	0,4%
INESTABILIDAD PROLONGADA		
ATROFIA CEREBRAL	13	4,9%

ENFERMEDAD CEREBRAL DE PEQUEÑO VASO	22	8,3%
ENFERMEDADES MESENFÁLICAS	1	0,4%
INSUFICIENCIA VESTIBULAR BILATERAL	2	0,8%
LESIÓN VESTIBULAR NO COMPENSADA	3	1,1%
MIELOPATÍA CERVICAL	1	0,4%
INESTABILIDAD MECÁNICA	2	0,8%
MISCELÁNEA	4	1,5%
MAREO MEDICAMENTOSO	15	5,7%
OTRAS CAUSAS DE MAREO		
ARRITMIA CARDIACA	6	2,3%
<i>PERSISTENT POSTURAL PERCEPTUAL DIZZINESS</i> TRAS ENFERMEDAD OTONEUROLÓGICA	8	3,0%
<i>PERSISTENT POSTURAL PERCEPTUAL DIZZINESS</i> TRAS TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO	1	0,4%
HIPERTIROIDISMO	1	0,4%
ANEMIA	1	0,4%
ESTENOSIS AÓRTICA	1	0,4%
TUMOR CEREBRAL	1	0,4%
PRESÍNCOPE	1	0,4%
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	1	0,4%
PACIENTES PERDIDOS	8	3,0%

INCIDENCIA DE EVENTOS. Durante el periodo de seguimiento, se encontraron 31 accidentes cerebrovasculares. De estos accidentes, 6 tuvieron lugar en el grupo que previamente había sido diagnosticado de alguna alteración del equilibrio. La FIGURA 4 esquematiza la distribución de eventos. En la TABLA 7 de detallan los eventos cardiovasculares sufridos por el grupo de pacientes con alteración del equilibrio.

TIEMPO HASTA EL EVENTO. El tiempo al evento osciló entre 25 y 141 días, con una mediana de 73 días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. En primer lugar, mediante el *test* de Fisher se comparó la prevalencia de las variables entre ambos grupos; las variables que alcanzaron significación estadística fueron la edad mayor o igual a 60 años, la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes mellitus, la fibrilación auricular, la enfermedad isquémica cardiaca previa y los accidentes cerebrovasculares previos. Estas variables se incluyeron en el análisis de regresión logística multivariante. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios no se comportó como factor



protector en el análisis estadístico, por lo que se decidió no incluirlo en el análisis de regresión logística.

Figura 4: División por grupos de los pacientes y número de eventos cerebrovasculares registrados en cada grupo.

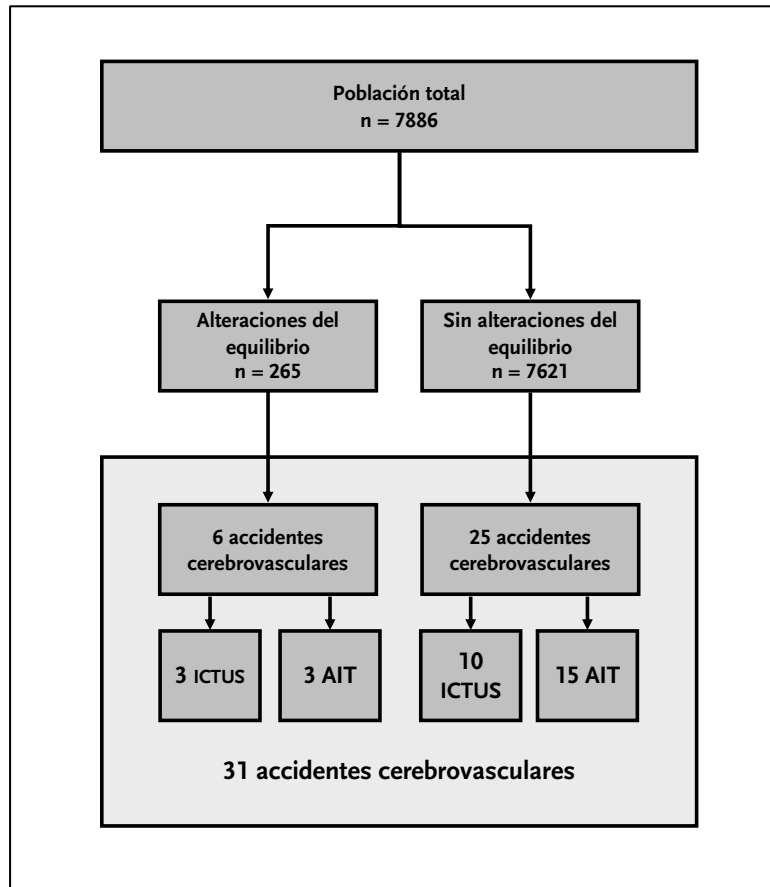


Tabla 7: Descripción de los eventos ocurridos en la población con alteraciones del equilibrio.

DIAGNÓSTICO OTONEUROLÓGICO	TIPO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	TIEMPO HASTA EL EVENTO
VPPB canalolitiasis del conducto semicircular posterior izquierdo	Ictus isquémico en hemiprotuberancia izquierda	30 días
VPPB canalolitiasis del conducto semicircular posterior izquierdo	Ictus isquémico en arteria cerebral media	124 días
VPPB canalolitiasis del conducto semicircular posterior derecho	AIT sin síntomas de vértigo o inestabilidad	141 días
Migraña vestibular	Ictus isquémico en corona radiata	25 días
Migraña vestibular probable	AIT con síntomas de vértigo o inestabilidad	113 días
Hipotensión ortostática	AIT sin síntomas de vértigo o inestabilidad	33 días

En segundo lugar, también mediante el *test* de Fisher, se comparó la prevalencia de alteraciones del equilibrio entre ambos grupos según las cinco definiciones de la TABLA 3. Esta relación fue estadísticamente significativa para todas las definiciones. Los valores de las *odds ratios* crudas, así como la decisión de incluir cada variable en el modelo multivariante, se presentan en la TABLA 8.

En tercer lugar, se construyeron seis modelos diferentes de regresión logística. El primer modelo construido se denominó #0, y sólo incluía los factores de riesgo cardiovascular. La utilidad de este modelo fue establecer el papel predictivo para accidentes cerebrovasculares del conjunto de factores de riesgo cardiovascular conocidos en la literatura científica. La fibrilación auricular y la diabetes mellitus no formaron parte de este modelo. Cada uno de los otros cinco modelos, llamados #1 a #5, introdujeron una de las 5 definiciones de alteración del equilibrio. Durante la construcción de estos modelos, ninguna de las variables de alteración del equilibrio fue incorporada al modelo final. El modelo tuvo una lejanía de 279,32. La  $R^2$  de Snell fue de 0,016 y la  $R^2$  de Nagelkerke fue de 0,316. En la TABLA 9, se muestran los coeficientes alfa y beta del modelo, así como las *odds ratios* definitivas obtenidas en las variables seleccionadas. En la TABLA 10, se expone el valor de p entre las diferentes definiciones de alteración del equilibrio y los factores de riesgo cardiovascular.

PUBLICACIONES RELACIONADAS. Los resultados de la fase III originaron dos artículos. Estos artículos se titularon “*Epidemiología de los trastornos del equilibrio en Atención Primaria*”, publicado en la revista “*Acta Otorrinolaringológica Española*” y “*Balance disorders as potential confounders associated with an increased risk of acute cerebrovascular accidents*”, publicado en la revista “*European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*”, que se adjuntan en la sección de artículos.

Tabla 8: Prevalencia de las variables analizadas en función del desarrollo de accidentes cerebrovasculares. Se muestra el valor de las *odds ratios* crudas, el nivel de significación del *test* de Fisher y su inclusión en el modelo multivariante.

VARIABLE	PREVALENCIA EN PACIENTES SIN ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	PREVALENCIA EN PACIENTES CON ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	ODDS RATIO CRUDA	P	INCLUSIÓN EN EL MODELO
Sexo masculino	46,2%	35,5%	0,64	0,156	No
Edad mayor o igual a 60	27,4%	90,3%	24,69	<0,001	Sí
Hipertensión arterial	21,2%	74,2%	10,68	<0,001	Sí
Diabetes	9,9%	35,5%	5,03	<0,001	Sí
Dislipemia	14,6%	61,3%	9,23	<0,001	Sí
Evento isquémico cardiaco previo	2,7%	25,8%	12,72	<0,001	Sí

Fibrilación auricular	3,2%	16,1%	5,90	0,003	Sí
Accidente cerebrovascular previo	0,5%	32,3%	100,61	<0,001	Sí
Arteriopatía periférica	1,4%	6,5%	4,95	0,069	No
Hábito tabáquico	27,8%	37,1%	1,67	0,183	No
Toma de antiagregantes plaquetarios	9,5%	60,9%	14,77	<0,001	No
Alteración del equilibrio según la definición 1	1,6%	9,7%	6,42	0,015	Sí
Alteración del equilibrio según la definición 2	1,7%	9,7%	6,32	0,015	Sí
Alteración del equilibrio según la definición 3	2,1%	16,1%	8,80	0,001	Sí
Alteración del equilibrio según la definición 4	2,6%	16,1%	7,25	0,001	Sí
Alteración del equilibrio según la definición 5	3,1%	19,4%	7,55	<0,001	Sí

Tabla 9: Modelo multivariante obtenido a través de regresión logística. Se muestran los coeficientes del modelo y las odds ratios de cada una de las variables que fueron finalmente incluidas en el modelo, obtenidas elevando el número e al coeficiente para cada variable.

VARIABLE	COEFICIENTE	ODDS RATIO
Edad mayor o igual a 60	1,87	6,49
Hipertensión arterial	0,88	2,41
Diabetes	No incluida	
Dislipemia	1,30	3,67
Evento isquémico cardiaco previo	1,26	3,53
Fibrilación auricular	No incluida	
Accidente cerebrovascular previo	3,56	35,16
Alteración del equilibrio según cualquier definición	No incluidas	
Constante	-8,03	

Tabla 10: Valores p para la relación entre las diferentes definiciones de alteración del equilibrio y factores de riesgo cardiovascular.

DEFINICIÓN	EDAD MAYOR 60	HIPERTENSIÓN ARTERIAL	DIABETES	DISLIPEMIA	ENFERMEDAD CORONARIA	FIBRILACIÓN AURICULAR	ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVIO
1	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	30 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	993 · 10 <sup>-6</sup>	418	120 · 10 <sup>-6</sup>
2	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	41 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	1124 · 10 <sup>-6</sup>	260	130 · 10 <sup>-6</sup>
3	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	822 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	282 · 10 <sup>-6</sup>	320	< 10 <sup>-6</sup>
4	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	311 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	56 · 10 <sup>-6</sup>	1029 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>
5	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	4 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	49 · 10 <sup>-6</sup>	998 · 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>

# DISCUSIÓN

## Fase I

El principal interés de esta fase del estudio fue obtener valores de *odds ratio* significativamente superiores a los publicados por Lee *et al.*(42). En nuestro estudio, se obtuvo que los pacientes con vértigo presentaban hasta 11 veces más riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares tras el alta. Sin embargo, este valor debía ser considerado con precaución porque se había obtenido a través de un estudio retrospectivo con simplificaciones groseras. En este sentido, el diseño del estudio poseía múltiples limitaciones, que se comentarán a continuación:

**SESGO DE SELECCIÓN DEBIDO A LA BÚSQUEDA.** Sólo se incluyeron los pacientes con los diagnósticos “vértigo”, “crisis vertiginosa” o “vértigo periférico”. Además, los episodios se obtuvieron a través del programa de atención médica, que está optimizado para la actividad clínica y no para las búsquedas de pacientes. Este método de obtención de datos podría haber supuesto la pérdida de episodios existentes y explicar el bajo número de pacientes incluidos en el estudio.

**SESGO DE SELECCIÓN DEBIDO AL DIAGNÓSTICO.** Los pacientes seleccionados presentaban diagnósticos inespecíficos. Existen varios motivos por los que se supone que sucedió esto. En primer lugar, estos diagnósticos fueron realizados por médicos de otras especialidades u otorrinolaringólogos no especializados. En segundo lugar, algunos pacientes fueron diagnosticados de vértigo cuando en realidad padecían un accidente cerebrovascular. En estos, casos, la aparición posterior de un evento cerebrovascular podría haber sido considerada como consecuencia de un cuadro de vértigo indolente cuando en realidad se trataba de una recidiva del cuadro original.

**SESGO DE SELECCIÓN DEBIDO A LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Se excluyeron activamente los casos de alteraciones del equilibrio debidas a un accidente cerebrovascular. Esto redujo los casos de vértigo vascular de la muestra y, por tanto, los casos seleccionados padecían cuadros menos graves que presumiblemente tendrían menos posibilidades de desarrollar un accidente cerebrovascular en el futuro. Sin embargo, este criterio de exclusión aumentó la fortaleza de los resultados al haber sido estos significativos.

**SESGO DE CONFUSIÓN DEBIDO AL TIEMPO DE SEGUIMIENTO.** El periodo de seguimiento medio fue de 26 meses. Existe una marcada desviación en los datos de la variable seguimiento, dado que algunos pacientes recibieron un seguimiento de varios años y otros pacientes, de escasos meses. La falta de control sobre el periodo de seguimiento causó un sesgo de confusión por no poder controlar el efecto que causa un seguimiento prolongado sobre el desarrollo de accidentes cerebrovasculares, debido al aumento de incidencia de estos en personas de mayor edad. Esto pudo originar que algunos cuadros no estuviesen relacionados con la alteración del equilibrio

en sí, sino con una mayor edad en la muestra. Este sesgo cobra especial interés, teniendo en cuenta que la mayoría de los eventos se han descrito durante el primer año(42).

SESGO DE CONFUSIÓN DEBIDO A LA NO CONSIDERACIÓN DE OTROS FACTORES DE CONFUSIÓN. En esta fase no se tuvieron en cuenta factores de confusión como los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes, lo que pudo haber sesgado los datos en cualquier dirección.

Los sesgos anteriormente comentados hacen que los resultados obtenidos debieran ser interpretados con precaución, pero, debido a la aparente gran magnitud de la *odds ratio* hallada, se consideró necesario realizar una siguiente fase con un estudio de mayor complejidad.

## Fase II

En la fase II, se realizó un estudio de mayor complejidad que pretendía corregir algunas deficiencias del estudio previo. De este modo, el estudio fue planificado realizando un periodo de seguimiento similar en todos los pacientes y teniendo en cuenta sus factores de riesgo cardiovascular. El presente estudio obtuvo que los pacientes con vértigo o mareo agudo presentan un riesgo hasta siete veces superior de desarrollar accidentes cerebrovasculares respecto a la población general en nuestro medio. Sin embargo, este estudio tampoco estuvo exento de sesgos, que serán discutidos a continuación:

SESGO DE SELECCIÓN POR DIAGNÓSTICOS BASADOS EN SÍNTOMAS. Los pacientes incluidos en este estudio recibieron un diagnóstico sintomático y no específico. Este hecho es común en el ámbito de las Urgencias hospitalarias, cuyo objetivo principal es filtrar por gravedad y no tanto obtener un diagnóstico preciso. Esto pudo causar que algunos pacientes que deberían haber formado parte del estudio no fuesen seleccionados y, contrariamente, que algunos pacientes que no deberían haber sido incluidos sí fuesen añadidos a la muestra. Además, esto causó que no fuese posible discriminar qué patologías otoneurológicas presentaban más riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares.

SESGO DE INFORMACIÓN POR PÉRDIDA DE DATOS. Cualquier revisión retrospectiva se ve condicionada por la existencia de datos incompletos en las historias. En nuestro estudio, 305 episodios fueron excluidos por tener informes breves e inespecíficos de los cuales no se pudo obtener ningún tipo de información. Además, se utilizó un programa de historia clínica hospitalaria que solo incluye los episodios de hospitalización o Urgencias del paciente que ocurren en los centros del Servicio Andaluz de Salud por lo que, si el paciente hubiera desarrollado un evento isquémico cerebrovascular en otra autonomía o en un centro privado, no se habría tenido constancia.

El diseño de la Fase II tuvo una fuerte inspiración en el estudio realizado por Lee *et al.* (42). Sin embargo, las conclusiones obtenidas no fueron similares. Las diferencias entre ambos estudios se detallarán a lo largo de este apartado:

**ODDS RATIO SIGNIFICATIVAMENTE SUPERIOR.** Los resultados de nuestro estudio mostraron que los pacientes con vértigo o mareo presentan hasta veces siete más riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares en el año siguiente con respecto a la población general(44). Este resultado es mayor que al de Lee *et al.* que estima que el riesgo de desarrollo de evento es dos veces mayor con respecto a la población general(30).

**MENOR PESO DE LAS ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO ENTRE EL TOTAL DE URGENCIAS.** De las 156.972 urgencias atendidas durante el año 2015 en el Hospital Universitario Virgen Macarena, 1233 se correspondieron a vértigo o mareo, lo que supone un 0'7%. La prevalencia de vértigo o mareo en los pacientes atendidos en Urgencias en el estudio de Lee *et al.* es significativamente mayor, en torno al 1 %. Este aumento de prevalencia podría estar en consonancia con el aumento de eventos en esa población. Si esta diferencia significa que los pacientes de nuestro medio con alteraciones del equilibrio no solicitan asistencia médica urgente, estas alteraciones no quedan registradas y, por tanto, la *odds ratio* que se intenta estimar podría ser aún mayor.

**INFRADIAGNÓSTICO DEL ICTUS QUE DEBUTA CON ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO.** Una razón que explicaría el valor de *odds ratio* en nuestro medio, podría ser la inclusión de episodios de vértigos diagnosticados como vértigos periféricos que realmente correspondieran a accidentes cerebrovasculares y que tendrían un mayor riesgo de recurrir. La dificultad del diagnóstico de los accidentes cerebrovasculares que se manifiestan como vértigo aislado está muy documentada. El 21% de los AIT se manifiestan como vértigo aislado(3) y se estima que hasta un 70% de los pacientes con AIT, acuden a Urgencias en ausencia de síntomas. Los infradiagnósticos son más frecuentes en pacientes de edad joven (<45 años), con síntomas de gravedad intermedia, transitorios, o aislados sin otra focalidad(52). Con respecto a los ictus isquémicos de fosa posterior, hay estudios que cifran que más de un tercio (aproximadamente un 37%) son infradiagnosticados en Urgencias; tres veces más que los infradiagnósticos de los ictus que asientan en la circulación anterior(53).

**COMPARACIÓN DE DATOS REGIONALES CON DATOS ESTATALES.** En la Fase II, no se pudieron obtener los datos de prevalencia de accidentes cerebrovasculares en la población de nuestra área hospitalaria, por lo que se emplearon los datos publicados hasta la fecha de incidencia de ictus isquémicos y AIT en España, procedentes del estudio IBERICTUS(44). Si la incidencia de ictus en nuestra área fuese diferente a la nacional, esto habría podido sesgar el valor obtenido.

**DIFERENTES FACTORES CARDIOVASCULARES ASOCIADOS.** En ambos estudios, se encontró que la presencia de factores de riesgo cardiovascular era mayor en los pacientes que desarrollaban un evento. Sin embargo, mientras que en nuestro estudio los factores que mostraron una prevalencia significativamente mayor fueron la diabetes mellitus y la fibrilación auricular, en el estudio de Lee *et al.* estos fueron la edad y la enfermedad coronaria.

A pesar de los diferentes resultados, la Fase II obtuvo conclusiones similares al estudio de Lee *et al.*: el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular es superior tras haber acudido a un servicio de Urgencias por alteraciones del equilibrio.

En resumen, en esta fase del estudio, se volvió a encontrar que los pacientes con vértigo o mareo agudo presentan un riesgo aumentado de desarrollar accidentes cerebrovasculares respecto a la población general y está en consonancia con la literatura médica. Sin embargo, el estudio no fue capaz de determinar el papel confusor de los factores de riesgo cardiovascular sobre el evento ni de analizar el efecto sobre los eventos de las distintas patologías otoneurológicas, por lo que se planificó una nueva fase para estudiar si las alteraciones del equilibrio eran un factor de riesgo independiente de los factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares.

### Fase III: metodología

La fase III fue planificada para suplir las carencias del estudio anterior. La principal aportación de este estudio fue encontrar que las alteraciones del equilibrio, independientemente de la forma de definirse, actúan como marcadores de riesgo y no como factores de riesgo independientes en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. A continuación, se discuten las fortalezas del estudio realizado en esta fase:

**DISEÑO PROSPECTIVO DEL ESTUDIO.** Este es el primer estudio prospectivo que analiza la relación entre las alteraciones del equilibrio y los accidentes cerebrovasculares. Los estudios publicados anteriormente son estudios retrospectivos que en ocasiones, emplean las cohortes (30,42,43). El diseño de este estudio reduce las pérdidas de episodios y evita el uso de datos indirectos, que son características propias de un estudio retrospectivo. Además, esto permitió estimar la duración más adecuada del seguimiento de pacientes. Los estudios que han analizado el desarrollo de eventos en pacientes con vértigo o mareo agudo determinan que es durante el primer mes tras la alteración del equilibrio cuando tienden a producirse más accidentes cerebrovasculares(41,42,54). Por este motivo, realizó el seguimiento durante el periodo del estudio de dos años.

**DIAGNÓSTICO ESPECIALIZADO DE CADA ALTERACIÓN DEL EQUILIBRIO UTILIZANDO CRITERIOS ESTANDARIZADOS.** Todos los casos clínicos fueron diagnosticados por personal con formación específica. Además, los diagnósticos se apoyaron en los criterios estandarizados propuestos por la Sociedad Bárány(7,8,55,56). El empleo de unos criterios diagnósticos definidos y el amplio abanico de diagnóstico diferencial en el que se basa el presente trabajo aporta la información epidemiológica de la distribución de los trastornos otoneurológicos más amplia hasta la fecha.

**ESTUDIO REALIZADO EN POBLACIÓN GENERAL.** Otra fortaleza del trabajo es que se trata de un estudio realizado en población general obtenida a través de cupos de Atención Primaria, lo que origina



que las conclusiones puedan ser más fácilmente extrapolables a la población general. La gran mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, son estudios de base hospitalaria y son muy escasos los que parten de una base poblacional(57).

**EXCLUSIÓN DE CASOS CON ETIOLOGÍA VASCULAR ISQUÉMICA.** En este estudio, no se consideraron alteraciones del equilibrio aquellas que tuviesen como origen un accidente cerebrovascular, eliminando el efecto producido por la posibilidad de recidiva de un ictus o un AIT. Numerosos estudios muestran que el riesgo a corto plazo de ictus tras un AIT es particularmente alto, excediendo el 10% de riesgo en los 90 días siguientes al AIT. El riesgo es mucho mayor los primeros días tras el AIT; de hecho, algunos estudios revelan que desde un 25% a un 50% de los ictus ocurren en los primeros tres meses, se producen en los primeros dos días (15,58–61). La misma situación se observa respecto a los ictus isquémicos. En una revisión en la que se incluyeron los datos de 13 estudios que cuantificaron el riesgo acumulado de ictus isquémico tras un primer episodio de ictus, determinaron que había un 3,1% de riesgo acumulado a los 30 días, de 11,1% al año, 26,4% a los cinco años y 39,2% a los diez años.

A pesar de las fortalezas anteriores, fue difícil diseñar un estudio que careciera completamente de debilidades. Dichas debilidades fueron discutidas en la fase de planificación y deben ser discutidas pormenorizadamente:

**INCAPACIDAD DE PLANIFICAR UN ESTUDIO DE COHORTES.** Aunque en un primer momento se consideró realizar un estudio de cohortes en las cuales las alteraciones del equilibrio, como presunta variable relacionada con el desarrollo de eventos, estuviese definida desde un primer momento, la ausencia de diagnósticos otoneurológicos en ninguna población general impidió este diseño. En nuestro estudio, se partió de una única población sin alteraciones del equilibrio diagnosticadas y, conforme estas se iban desarrollando, se iba formalizando el grupo de pacientes con alteraciones del equilibrio. Esta situación provoca que algunos eventos cerebrovasculares, no precedidos de alteraciones del equilibrio durante el período de estudio, pero con antecedentes de alteraciones del equilibrio previas, formasen parte del grupo sin alteraciones del equilibrio, hecho que habría infraestimado los valores de la *odds ratio*. En concreto, 14 pacientes de 25 que desarrollaron eventos en la población sin alteraciones del equilibrio habían presentado alteraciones del equilibrio previas al estudio. Con un estudio de cohortes, esta situación no habría ocurrido. Sin embargo, este hipotético estudio precisaría una cantidad considerable de estudios al requerir un estudio otoneurológico preciso en poblaciones grandes.

**DISEÑO SIN EMPAREJAMIENTO DE VARIABLES.** El emparejamiento de las variables genera un escenario en el que se puede analizar el efecto individualizado de cada variable cuyo efecto se pretende estudiar. Un estudio reciente de Hyo Geun(37) analizó la relación entre pacientes con VPPB y el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. En este estudio, emparejó la población caso con

la población control en proporción 1:4 en base a la edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y hábitat rural o urbano. La *odds ratio* cruda de evento de la población VPPB tuvo un valor de 1,36 y se mantuvo significativa tras ajustar variables como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad isquémica cardíaca previa, la enfermedad vascular periférica y la fibrilación auricular. Sin embargo, a pesar del emparejamiento y el ajuste de las variables, no se pudo demostrar el efecto del VPPB sobre el evento, ya que no se incluyeron factores de riesgo cardiovascular conocidos para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares como el índice de masa corporal, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol. Sin embargo, este tipo de diseños resulta complejo de hacer y su interés queda comprometido al disponer de datos como los ofrecidos en este estudio basados en análisis multivariante.

**SIMPLIFICACIÓN DIAGNÓSTICA UTILIZANDO DEFINICIONES DE ALTERACIÓN DEL EQUILIBRIO.** La agrupación de las alteraciones del equilibrio en las diferentes definiciones de la TABLA 3 se estableció con el objeto de obtener grupos de mayor tamaño que permitiesen su inclusión en el análisis estadístico. Algunos diagnósticos se establecieron una o dos veces, tamaño insuficiente para crear grupos. Aunque una simplificación diagnóstica es una debilidad del estudio, la agrupación de las alteraciones del equilibrio según estas definiciones se realizó originó un enfoque más práctico y menos teórico. De esta forma, los profesionales no familiarizados con el amplio diagnóstico diferencial de las alteraciones del equilibrio, pueden identificar fácilmente la definición en la que se pueda clasificar a un paciente y conocer el riesgo de evento.

La definición 1 incluyó el VPPB. El VPPB es la entidad más prevalente y fácil de identificar por los desencadenantes y por la duración. Además, se preveía que fuese una de las patologías más prevalentes, posibilitando la creación de un grupo que incluyese a todos los pacientes con esta enfermedad. La asociación entre VPPB y eventos cerebrovasculares encontrada en nuestro estudio apoya los hallazgos publicados por Choi y Kim(37). La definición 2 agrupó a los pacientes con neuritis vestibular, enfermedad de Ménière y VPPB. Este grupo trató de reunir a todos los pacientes con vértigos como consecuencia de alteraciones en el oído interno; los clásicamente llamados “vértigos periféricos”, encontrando relación entre su presencia y el desarrollo de eventos. La definición 3 incluyó a los pacientes con cualquier tipo de vértigo no isquémico: como los incluidos en la definición 2, añadiendo la migraña vestibular, el vértigo posicional central, la paroxismia vestibular y las enfermedades desmielinizantes. También la relación de estos pacientes con el desarrollo de eventos fue significativa. La definición 4 incluyó a todos los pacientes con cualquier tipo de vértigo mareo o inestabilidad excepto los causados por accidentes cerebrovasculares, hipotensión ortostática o mareo medicamentoso. En este grupo se incluyeron los pacientes diagnosticados de enfermedad de la sustancia blanca, que es un factor de riesgo de accidente cerebrovascular. La definición 5 incluyó cualquier tipo de vértigo, mareo o inestabilidad menos los secundarios a accidente cerebrovascular. Esta definición es la menos precisa, por lo que es útil para los médicos no especializados. Realizando el diagnóstico

de alteración del equilibrio según la definición 4 o la 5, se encuentra también relación con el desarrollo de eventos.

VARIABLES NO RECOGIDAS. Para conocer cuáles son las variables que se debían incluir en la presente fase del estudio, se consideró lo propuesto por estudio *Interstroke*(62). Este es un estudio de casos y controles en el que se investigó la independencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. Estos factores de riesgo han mantenido su vigencia hasta hoy(63). Según el estudio, cinco variables justifican más del 80% del riesgo global de ictus: hipertensión arterial, hábito tabáquico, dieta, obesidad abdominal y actividad física. Si se añaden otras variables como diabetes mellitus, consumo de alcohol, apolipoproteínas y factores psicosociales, en su conjunto serían responsables del 90% del riesgo global de ictus. Lamentablemente, los datos de algunas de estas variables no estaban disponibles en la población general, por lo que no fueron tenidos en cuenta.

### Fase III: resultados

La distribución de las alteraciones del equilibrio en el ámbito hospitalario y en la población general ha sido ampliamente estudiada. Las diferencias entre las series publicadas hasta la fecha se explican por la disparidad en los criterios diagnósticos y en los diferentes ámbitos estudiados: Atención Primaria y Atención Especializada.

La incidencia anual de alteraciones del equilibrio en nuestra muestra fue del 1,7%. Este porcentaje es significativamente mayor que el de otros estudios realizados en la población general. Pérez-Garrigues *et al.*(64) publicó en el año 2008 un estudio sobre la incidencia de vértigo en la población general en seis centros seleccionados de Atención Primaria. Este estudio calculó la incidencia anual de vértigo en el 0,17%. Nosotros explicamos esta diferencia porque nuestro estudio recogió los datos de pacientes con cualquier tipo de alteración del equilibrio y no solo con vértigo agudo. El estudio poblacional mediante encuesta telefónica realizado por Neuhauser *et al.*(1), en el que realizaron un número representativo de encuestas telefónicas para cuantificar la prevalencia de vértigos y mareos de intensidad moderada-severa, obtuvo una prevalencia de estos síntomas del 1'4%, valor que sí se incluye en el intervalo de confianza al 95% la incidencia anual de nuestra muestra. Hasta la fecha, se han publicado dos revisiones sistemáticas que aúnan múltiples estudios tanto de base poblacional como hospitalaria, con criterios diagnósticos diversos. Los datos de incidencia son muy variados porque incluyen estudios con prevalencias de alteraciones del equilibrio entre 0,8% y el 7,9%(65,66).

Cuando se comparan los estudios de base poblacional y los estudios de base hospitalaria, se observan diferencias en cuáles son las patologías más comúnmente atendidas. Estas diferencias han sido previamente descritas(65,67). Este hecho no parece producirse por la diferente formación de los profesionales, sino que parece deberse a las diferencias en los pacientes que consultan en estos medios. En este sentido, el estudio de Chang *et al.* ha encontrado que el riesgo de accidente

cerebrovascular es mayor entre los pacientes dados de alta en Atención Primaria(57). Nuestro estudio reveló que las principales alteraciones del equilibrio fueron VPPB (53,8%), migraña vestibular (17,3%), causas cerebrovasculares (15,6%) y mareo medicamentoso (15,6%). En los estudios de base hospitalaria, también se señala que la principal causa de alteración del equilibrio es el VPPB, pero a partir de aquí aparecen discrepancias. En algunos estudios, la segunda alteración del equilibrio es la migraña vestibular(68,69); otro estudio reciente establece que este puesto lo ocupa el PPPD(70). La tercera causa más prevalente de alteración del equilibrio en consultas especializadas varía según el estudio: puede tratarse de una causa vascular(70), una neuritis vestibular(68) o enfermedad de Menière(69). Estas diferencias se explican por las diferencias poblacionales que puedan existir entre diferentes países y por la disparidad en los criterios diagnósticos empleados, ya que no todos se basan en la clasificación de las enfermedades de la Sociedad Bárány(70,71)).

Durante la fase III, se registraron los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con vértigo y mareo y se obtuvieron los datos del resto de pacientes que no acudieron a consultas por estos síntomas. Algunos de los resultados obtenidos acerca de estos factores de riesgo deben ser discutidos llegados a este punto:

**HÁBITO TABÁQUICO.** Esta variable se recogió según el consumo de tabaco de forma dicotómica y según el Índice Paquete-Año (IPA). En la población sin alteraciones del equilibrio, esta variable solo se recogió en aquellos pacientes que habían desarrollado un evento mediante la consulta retrospectiva de su historia clínica. Este hecho pudo haber sesgado los datos de modo que no se encontrara asociación entre el hábito tabáquico y el desarrollo de accidentes cerebrovasculares. También es posible que la falta de asociación pudiera explicarse por la presencia de un error aleatorio derivado de las múltiples comparaciones.

**HÁBITO ALCOHÓLICO.** Se contabilizaron las unidades de alcohol consumidas por los pacientes con alteración del equilibrio según las Unidades de Bebida Estándar (UBE). Según la literatura, un mayor consumo se asocia a un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares: un consumo de más de dos o tres UBEs al día o más de siete a la semana en mujeres o de más de tres o cuatro UBEs al día o más de 14 a la semana en varones está asociado con aumento de riesgo de ictus isquémico(72). En nuestro estudio, no se encontró dicha asociación, probablemente debido a las mismas causas por las que no se encontró asociación con el hábito tabáquico.

**TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE.** La toma de tratamiento antiagregante se recogió como variable dicotómica en toda la población incluida. En nuestro estudio, se observó que la toma de antiagregantes aumenta el riesgo de accidentes cerebrovasculares. Evidentemente, esto fue debido a que los pacientes que toman antiagregantes presentaban un riesgo de eventos superior. Debido a que el resultado obtenido en el análisis univariante estaba sesgado debido al efecto

confusor de otras variables, se decidió que la toma de antiagregantes no se incluyera en el análisis multivariante.

## Relación entre alteraciones del equilibrio, riesgo cardiovascular y eventos

En anteriores trabajos de otros autores, ya se había demostrado que los pacientes con alteración del equilibrio presentaban mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular(30,37,54). En el presente trabajo también se demuestra esta asociación. Sin embargo, debido a la metodología, el presente estudio tiene la capacidad de analizar la triple relación entre las alteraciones del equilibrio, los factores de riesgo cardiovascular y el desarrollo de eventos cerebrovasculares, así como si se trata de factores de confusión o son factores de riesgo independientes en el desarrollo de estos. Las características del estudio y la capacidad de obtener conclusiones robustas lo convierten en un estudio único hasta la fecha.

En el presente trabajo, se establece que existe una elevada prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con cualquier definición de alteración del equilibrio, a excepción de la fibrilación auricular. En pacientes con VPPB(35,36,39), enfermedad de Ménière(37), y neuritis vestibular(38) ya se había demostrado este aumento de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular; nuestro estudio aporta información sobre todas las alteraciones del equilibrio, diagnosticadas en base a los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Bárány.

La relación de independencia entre los factores de riesgo cardiovascular analizados y el desarrollo de accidentes cerebrovasculares, está ampliamente demostrada(72). Por tanto, hay que clarificar si las alteraciones del equilibrio son factores de riesgo independientes para el desarrollo de eventos o solo factores de confusión.

Para estudiar si las alteraciones del equilibrio eran un factor de riesgo independiente, se diseñaron seis modelos multivariantes de regresión logística. Previamente a la creación de estos modelos, se comprobó la asociación significativa entre alteraciones del equilibrio según todas las definiciones propuestas y el desarrollo de eventos. Todos los modelos construidos obtuvieron los mismos resultados, quedando excluidas la fibrilación auricular, la diabetes y las alteraciones del equilibrio según cualquier definición. Este hecho hace menos probable la hipótesis de que las alteraciones del equilibrio sean un factor de riesgo independiente; la relación de independencia habría sido más probable si todos los factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones del equilibrio hubiesen quedado incluidos en los modelos de regresión logística. Esto tal vez podría haberse logrado aumentando el tamaño muestral y el tiempo de seguimiento. Este estudio no puede demostrar ni rechazar que las alteraciones del equilibrio sean factores de riesgo independiente en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares.

Sin embargo, sí se ha observado que el riesgo de desarrollar un evento es significativamente superior en la población que había presentado una alteración del equilibrio previamente. Las *odds*

*ratios* crudas oscilan entre 6,32 y 8,80 y son estadísticamente similares a las de estudios previos(30,54). El riesgo absoluto en esta población oscila 3,03 y 3,97 casos por 100 habitantes, valores similares a los publicados previamente en pacientes en Urgencias(73). Por tanto, las alteraciones del equilibrio no pueden considerarse factores de riesgo independientes para el desarrollo de eventos cerebrovasculares, pero sí son marcadores de riesgo que deben poner en alerta al profesional responsable, abriendo la posibilidad de realizar estudios futuros acerca de las ventajas de adoptar medidas preventivas.

## Implicaciones de los resultados en la atención en Urgencias

Una de las conclusiones de los estudios realizados es sospechar que, en el ámbito de las Urgencias Hospitalarias, los AIT y los ictus isquémicos que debutan con alteración del equilibrio se encuentran infradiagnosticados. Esto se debe al hecho de que, durante la fase II, la *odds ratio* fue significativamente superior a la previamente conocida en la literatura médica, lo cual podría haberse producido por casos de AIT que acababan desarrollando ictus isquémicos en los meses siguientes.

Este hecho subraya la importancia de desarrollar una labor de divulgación de los exámenes o pruebas necesarios para discriminar los síndromes vestibulares agudos indolentes de los que no lo son. Por ejemplo, desde el año 2008, existe una campaña publicitaria en Estados Unidos enfocada en la prevención primaria del ictus, en la que se destacan los 5 *Sudden*, síntomas repentinos que debe conocer la población y que alertan de un posible evento isquémico cerebral. Entre los 5 *Sudden*, figura el vértigo o inestabilidad repentina(74). El uso extendido de tomografía computerizada de cráneo también determina que las tasas de infradiagnóstico sigan siendo elevadas, ya que no alcanza los estándares de sensibilidad necesarios en los eventos vasculares agudos de fosa posterior porque presenta múltiples artefactos por la masa ósea del cráneo. La sensibilidad de las tomografías se cifra en torno a un 16% en infartos agudos de cualquier localización, que disminuye si los accidentes cerebrovasculares se localizan en la fosa posterior. Por tanto, es preferible el uso de la resonancia magnética en los eventos cerebrovasculares de fosa posterior(75). Sin embargo, la resonancia magnética no suele ser una prueba disponible en los servicios de Urgencias, y su sensibilidad tampoco alcanza el 100%. En una serie de síndromes vestibulares transitorios, se registraron un 43% de falsos negativos en las resonancias, casos en los que se comprobó la hipoperfusión con la técnica de difusión posterior(3). La resonancia magnética con difusión presentaría mayor sensibilidad para lesiones isquémicas agudas, pero también falsos negativos, sobre todo en pequeños infartos de fosa posterior(76) o cuando se realiza en las primeras horas del inicio del déficit y hasta las primeras 24 horas del mismo(24).

Tras exponer lo anterior, es recomendable adoptar cambios en los servicios de Urgencias para facilitar la discriminación entre un síndrome vestibular agudo de origen periférico frente a otro de origen central(27). Una propuesta es el empleo de escalas como el protocolo HINTS, que es el que

ha demostrado mayor aplicabilidad en la valoración del vértigo agudo(49). Además, hay que incidir en el concepto de síndrome vestibular agudo de riesgo cuando los síntomas del equilibrio se presentan de forma aguda en pacientes con comorbilidades asociadas, cuando se trata de un primer episodio vertiginoso o cuando coexiste con otras focalidades neurológicas.

## Implicaciones de los resultados en la atención en consultas

Los resultados obtenidos tienen una implicación en el manejo de los pacientes otoneurológicos en las consultas porque visibilizan la necesidad de estrategias de prevención tanto primaria como secundaria en los pacientes con vértigo o mareo.

En relación con la prevención primaria, la adopción de un estilo de vida saludable con el objetivo de actuar sobre los factores de riesgo modificables es una recomendación común de los artículos que estudian el incremento de accidentes cerebrovasculares en pacientes con patología otoneurológica(36). Consideramos que un papel del otoneurólogo es establecer cuáles son los pacientes con alteraciones del equilibrio con mayor riesgo vascular y establecer los cauces adecuados para promocionar hábitos de vida saludables que pueden retrasar o evitar el desarrollo del evento.

No existen guías especializadas para el manejo de pacientes con alteraciones del equilibrio y riesgo vascular elevado(30); por tanto, la instauración de tratamiento antiagregante en un paciente con alteraciones del equilibrio es un tema controvertido. En un artículo del año 2017, en el que se demostró el aumento de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los pacientes ingresados en un hospital por neuritis vestibular, se planteó la posibilidad de iniciar tratamiento antiagregante(38). Sin embargo, el artículo no estudió la relación entre la neuritis vestibular y los accidentes cerebrovasculares. Aunque esto se consideraría una medida de prevención primaria, si se tiene en cuenta que la neuritis vestibular tiene una etiología isquémica en algunos casos, puede ser considerado como prevención secundaria.

Con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, no disponemos de suficiente información como para recomendar el uso de antiagregantes en los pacientes con alteraciones del equilibrio de forma sistemática. No obstante, recomendamos un control activo de los factores de riesgo cardiovascular modificables y un estudio individualizado de las comorbilidades del paciente, con el objetivo de modificarlas y tratarlas según las guías de práctica clínica disponibles. Estas guías recomiendan el cálculo de riesgo de evento vascular para determinar el grado de recomendación de inicio de tratamientos profilácticos (77). Según las guías, está recomendado el uso de tratamiento antiagregante en la prevención secundaria para evitar las recurrencias. Sin embargo, respecto a la prevención primaria, no hay tantas recomendaciones. Algunas guías recientes recomiendan el uso de aspirina en pacientes con riesgo vascular elevado, superior al 10% a los 10 años, que tendría un balance riesgo beneficio favorable a los efectos secundarios del tratamiento(77,78).





## CONCLUSIÓN

Las alteraciones del equilibrio están en relación con un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares.

No se ha podido establecer si las alteraciones del equilibrio son factores de riesgo independientes o factores de confusión de otros factores de riesgo cardiovascular ya establecidos; en cualquier caso, la presencia de alteraciones del equilibrio debe alertar sobre un incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en los meses siguientes.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Neuhauser HK, Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: A neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898–904.
2. Jonathan A. Edlow, MD, Kiersten L. Gurley, MD, and David E. Newman-Toker, MD P. A new diagnostic approach to the adult patient with acute dizziness. *J Emerg Med*. 2018;54(4):469–83.
3. Choi JH, Park MG, Choi SY, Park KP, Baik SK, Kim JS, et al. Acute Transient Vestibular Syndrome: Prevalence of Stroke and Efficacy of Bedside Evaluation. *Stroke*. 2017;48(3):556–62.
4. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo [Internet]. 1st ed. Vol. 137, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2016. 67–82 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63437-5.00005-4>
5. Von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, Lempert T, et al. Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: A population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(7):710–5.
6. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol* [Internet]. 2009 Mar 17 [cited 2019 Mar 25];256(3):333–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-009-0149-2>
7. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Menière's disease. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2015;25(1):1–7.
8. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the barany society. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2017;27(4):191–208.
9. Newman-Toker DE, Hsieh Y-H, Camargo CA, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. Spectrum of Dizziness Visits to US Emergency Departments: Cross-Sectional Analysis From a Nationally Representative Sample. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Mar 25];83(7):765–75. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611609154>

10. Shahrami A, Norouzi M, Kariman H, Hatamabadi HR, Arhami Dolatabadi A. True Vertigo Patients in Emergency Department; an Epidemiologic Study. *Emerg (Tehran, Iran)* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 25];4(1):25–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26862546>
11. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome *CMAJ* June 14, 2011 183: E571-E592; published ahead of print May 16, 2011, doi: 10.1503/cmaj.100174.
12. Kevin A. Kerber, MD, James F. Burke, Devin L. Brown, MD, William J. Meurer, MD, Melinda A. Smith, DrPH, Lynda D. Lisabeth, PhD, Lewis B. Morgenstern, Darin B. Zahuranec M. Does Intracerebral Hemorrhage Mimic Benign Dizziness. 2013;29(1):43–6.
13. Kim JY, Hong JY, Kim DK. Association of sudden sensorineural hearing loss with risk of cardiocerebrovascular disease a study using data from the Korea National Health Insurance Service. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2018;144(2):129–35.
14. Halmagyi GM. Brainstem stroke preceded by transient isolated vertigo attacks. *J Neurol.* 2017;264(10):2170–2.
15. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* [Internet]. 2004 Feb 7 [cited 2019 Mar 25];328(7435):326. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744823>
16. Flossmann E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar transient ischaemic attack and minor stroke. *Brain* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2019 Mar 25];126(9):1940–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847074>
17. Elhfnawy AM, El-raouf MA, Fluri F, Elsalamawy D, Volkmann J. Relation of infarction location and volume to vertigo in vertebrobasilar stroke. 2020;(September 2019):1–9.
18. Ji-Soo KIM, David E. newman-TOKer KAK, Waterston J, Lee H, Bisdorff A. Vascular Vertigo and Dizziness : Diagnostic Criteria. :1–50. Available from: [http://www.jvr-web.org/images/ICVD\\_Vascular\\_Vertigo.pdf](http://www.jvr-web.org/images/ICVD_Vascular_Vertigo.pdf)
19. Saber Tehrani AS, Kattah JC, Kerber KA, Gold DR, Zee DS, Urrutia VC, et al. Diagnosing Stroke in Acute Dizziness and Vertigo. *Stroke* [Internet]. 2018 Mar [cited 2019 Mar 25];49(3):788–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29459396>

20. Zhang DP, Li HR, Ma QK, Yin S, Peng YF, Zhang HL, et al. Prevalence of Stroke and Hypoperfusion in Patients With Isolated Vertigo and Vascular Risk Factors. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 25];9:974. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30498471>
21. Kim SH, Kim HJ, Kim JS. Isolated vestibular syndromes due to brainstem and cerebellar lesions. *J Neurol*. 2017;264(S1):63–9.
22. Kim J, Lee H. Vertigo Due to Posterior Circulation Stroke. *Semin Neurol* [Internet]. 2013 Sep 21 [cited 2019 Mar 25];33(03):179–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24057820>
23. Paul NL, Simoni M, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Mar 25];12(1):65–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206553>
24. Kattah JC, Talkad A V., Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. Hints to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2009;40(11):3504–10.
25. Choi J-H. Isolated vestibular syndrome in posterior circulation stroke. *Neurol Clin Pract*. 2014;
26. Carmona S, Martínez C, Zalazar G, Moro M, Batuecas-Caletrio A, Luis L, et al. The diagnostic accuracy of truncal ataxia and HINTS as cardinal signs for acute vestibular syndrome. *Front Neurol*. 2016;7(AUG):1–6.
27. Yebra González L, González Márquez R, Rueda Marcos A, Salas Álvarez FJ, Sanz Fernández R, Martín Sanz E. Unclear origin vertigo protocol. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2021;72(2):92–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.02.012>
28. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Mar 25];2(4):287–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19124428>
29. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2016 Aug 20 [cited 2019 Mar 25];388(10046):761–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27431356>

30. Lee Y-D, Su Y-C, Chou P, Huang Y-S, Chiu BC-H, Su Y-C, et al. Increased Risk of Vascular Events in Emergency Room Patients Discharged Home with Diagnosis of Dizziness or Vertigo: A 3-Year Follow-Up Study. *PLoS One*. 2012;7(4):e35923.
31. Felgueiras R, Magalhães R, Correia M, Silva MC. Long-term Prognosis of Patients Presenting First-ever Vestibular Symptoms in a Community-based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Mar 25];23(8):2190–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305714002237>
32. Zhang DP, Li HR, Ma QK, Yin S, Peng YF, Zhang HL, et al. Prevalence of Stroke and Hypoperfusion in Patients With Isolated Vertigo and Vascular Risk Factors. *Front Neurol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Mar 26];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249376/>
33. Palacio S, McClure LA, Benavente OR, Bazan C, Pergola P, Hart RG. Lacunar Strokes in Patients With Diabetes Mellitus: Risk Factors, Infarct Location, and Prognosis. *Stroke* [Internet]. 2014 Sep [cited 2019 Mar 26];45(9):2689–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.005018>
34. Ichikawa H, Mukai M, Hieda S, Kamiya Y, Akizawa T, Kawamura M. Involvement of the Basilar Artery in Diabetes Mellitus: An MRI Study of Brainstem Infarctions. *Eur Neurol* [Internet]. 2010 [cited 2019 Mar 26];64(4):230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814216>
35. De Reuck J. Vascular risk factors in patients with peripheral vestibular disorders. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Mar 26];110(4):303–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305858>
36. Kao CL, Cheng YY, Leu HB, Chen TJ, Ma HI, Chen JW, et al. Increased risk of ischemic stroke in patients with benign paroxysmal positional vertigo: A 9-year follow-up nationwide population study in Taiwan. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(JUN):1–7.
37. Choi HG, Kim SY. Benign Paroxysmal Positional Vertigo and the Increased Risk of Ischemic Stroke: A Nested Case-Control Study Using a National Cohort Sample. *Biomed Res Int*. 2021;2021.
38. Oron Y, Shemesh S, Shushan S, Cinamon U, Goldfarb A, Dabby R, et al. Cardiovascular Risk Factors among Patients with Vestibular Neuritis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(8):597–601.

39. Wada M, Naganuma H, Tokumasu K, Okamoto M. Correlation Between Arteriosclerotic Changes and Prognosis in Patients with Peripheral Vestibular Disorders [Internet]. Vol. 15, International Tinnitus Journal. 2009 [cited 2019 Mar 26]. Available from: <http://www.tinnitusjournal.com/articles/correlation-between-arteriosclerotic-changes-and-prognosis-in-patients-with-peripheral-vestibular-disorders.pdf>
40. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: A population-based study. *Stroke*. 2006;37(10):2484-7.
41. Kim AS, Fullerton HJ, Johnston SC. Risk of vascular events in emergency department patients discharged home with diagnosis of dizziness or vertigo. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2011;57(1):34-41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.06.559>
42. Lee CC, Su YC, Ho HC, Hung SK, Lee MS, Chou P, et al. Risk of stroke in patients hospitalized for isolated vertigo: A four-year follow-up study. *Stroke*. 2011;42(1):48-52.
43. Atzema CL, Grewal K, Lu H, Kapral MK, Kulkarni G, Austin PC. Outcomes among patients discharged from the emergency department with a diagnosis of peripheral vertigo. *Ann Neurol*. 2016;79(1):32-41.
44. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 1];34(4):272-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095851>
45. 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.
46. Von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2015;25(3-4):105-17.
47. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim JS, Straumann D, Jen JC, Carey J, et al. Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2017;26(5-6):409-15.
48. 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.
49. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh Y-H, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS, et al. HINTS Outperforms ABCD<sub>2</sub> to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and

- Dizziness. Goldstein JN, editor. Acad Emerg Med [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 25];20(10):986–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/acem.12223>
50. Bronstein A, Lempert T. Dizziness [Internet]. Cambridge University Press; 2017 [cited 2019 Jun 29]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/9781316756461/type/book>
51. Memoria Hospital Virgen Macarena año 2016 [Internet]. Available from: <http://hospitalesmacarenayrocio.es/memoria16/>
52. Tarnutzer AA, Lee SH, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging. *Neurology*. 2017;88(15):1468–77.
53. Tarnutzer AA, Lee S-H, Robinson KA, Wang Z, Edlow JA, Newman-Toker DE. ED misdiagnosis of cerebrovascular events in the era of modern neuroimaging. *Neurology* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2019 Mar 25];88(15):1468–77. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000003814>
54. Mármol-Szombathy I, Domínguez-Durán E, Calero-Ramos L, Sánchez-Gómez S. Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(7).
55. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Migraine vestibulaire : critères diagnostiques. Document consensuel de la Société Bárány et de la Société internationale des céphalées. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Mar 25];170(6–7):401–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378714008017>
56. Bárány Society initiative for the establishment of the International Classification of Vestibular Disorders (ICVD) [Internet]. [cited 2019 Mar 25]. Available from: [http://www.jvr-web.org/images/InstructionsforICVDsubcommittees\\_as\\_of\\_19Oct2014.pdf](http://www.jvr-web.org/images/InstructionsforICVDsubcommittees_as_of_19Oct2014.pdf)
57. Chang T-P, Bery AK, Wang Z, Sebestyén K, Ko Y-H, Liberman AL, et al. Stroke hospitalization after misdiagnosis of “benign dizziness” is lower in specialty care than general practice: a population-based cohort analysis of missed stroke using SPADE methods. *Diagnosis* [Internet]. 2021;000010151520200124. Available from: <https://doi.org/10.1515/dx-2020-0124>



58. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, et al. Incidence and Short-Term Prognosis of Transient Ischemic Attack in a Population-Based Study. *Stroke* [Internet]. 2005 Apr [cited 2019 Mar 25];36(4):720–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731465>
59. Lisabeth LD, Ireland JK, Risser JMH, Brown DL, Smith MA, Garcia NM, et al. Stroke Risk After Transient Ischemic Attack in a Population-Based Setting. *Stroke* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Mar 25];35(8):1842–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15192239>
60. Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Warlow C. Prognosis of transient ischemic attacks in the oxfordshire community stroke project. *Stroke*. 1990;21(6):848–53.
61. Johnston SC, Nguyen-Huynh MN, Schwarz ME, Fuller K, Williams CE, Josephson SA, et al. National Stroke Association guidelines for the management of transient ischemic attacks. *Ann Neurol* [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 Mar 25];60(3):301–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912978>
62. O'Donnell MJ, Denis X, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23.
63. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472–95.
64. Garrigues HP, Andres C, Arbaizar A, Cerdan C, Meneu V, Oltra JA, et al. Epidemiological aspects of vertigo in the general population of the Autonomous Region of Valencia, Spain. *Acta Otolaryngol*. 2008;128(1):43–7.
65. Parker IG, Hartel G, Paratz J, Choy NL, Rahmann A. A Systematic Review of the Reported Proportions of Diagnoses for Dizziness and Vertigo. *Otol Neurotol*. 2019;40(1):6–15.
66. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, Schmidt L, Hörner K, Beidatsch D, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - A systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):1–13.
67. Domínguez-Durán E, Moreno-de-Jesús C, Prieto-Sánchez-de-Puerta L, Mármol-Szombathy I, Sánchez-Gómez S. Identifying Training, Diagnostic and Therapeutic Needs From a Comparison in the Distribution of Vestibular Disorders in Primary Care and in a Neurotology Unit. *Front Neurol*. 2020;11(November):1–8.

68. Tungvachirakul V, Lisnichuk H, O'Leary SJ. Epidemiology of vestibular vertigo in a neuro-otology clinic population in Thailand. *J Laryngol Otol*. 2014;128(SUPPL. S2):31-8.
69. Guerra-Jiménez G, Arenas Rodríguez A, Falcón González JC, Pérez Plasencia D, Ramos Macías Á. Epidemiology of vestibular disorders in the otoneurology unit. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2017;68(6):317-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2017.01.007>
70. Kim HJ, Lee JO, Choi JY, Kim JS. Etiologic distribution of dizziness and vertigo in a referral-based dizziness clinic in South Korea. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(8):2252-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09831-2>
71. Muelleman T, Shew M, Subbarayan R, Shum A, Sykes K, Staecker H, et al. Epidemiology of Dizzy Patient Population in a Neurotology Clinic and Predictors of Peripheral Etiology. 2017;(19).
72. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021. 364-467 p.
73. Kerber KA, Zahuranec DB, Brown DL, Meurer WJ, Burke JF, Smith MA, et al. Stroke risk after nonstroke emergency department dizziness presentations: A population-based cohort study. *Ann Neurol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Mar 25];75(6):899-907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788511>
74. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Mar 25];44(3):870-947. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370205>
75. Schulz UG, Fischer U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 Jan [cited 2019 Mar 25];88(1):45-53. Available from: <http://jnnp.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jnnp-2015-311299>
76. Markus HS, van der Worp HB, Rothwell PM. Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischaemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2019 Mar 25];12(10):989-98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442213702114>

77. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [published online ahead of print October 29, 2014]. Vol. 45, Stroke. 2014. 3754–3832 p.
78. Guirguis-Blake JM, Evans C V., Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. Ann Intern Med. 2016;164(12):804–13.



# ANEXOS



## Anexo 1: Documento de recogida de datos en Atención Primaria

*Hoja de registro de evento de vértigo* *inVictus*

NUHSA .....

Fecha del evento .....

Hipertensión arterial .....

DM .....

DLP .....

Consumo acumulado de tabaco en paquetes \* año .....

Fumador actual .....

Unidades de alcohol por semana .....

Índice de masa corporal .....

Anticoagulación .....

Antiagregación con AAS .....

Antiagregación con otros antiagregantes .....

Antecedentes de cardiopatía isquémica (angina o infarto) .....

Antecedentes de enfermedad arterial periférica .....

Antecedentes de vértigo de cualquier clase .....

Antecedentes de ictus de cualquier clase .....

*3. Vértigo posicional paroxístico benigno*

Tiempo de evolución (en días) .....

Maniobra de McClure izquierda	<input type="checkbox"/> Geotrópica	<input type="checkbox"/> Ageotrópica	<input type="checkbox"/> Negativa
Maniobra de McClure derecha	<input type="checkbox"/> Geotrópica	<input type="checkbox"/> Ageotrópica	<input type="checkbox"/> Negativa
Maniobra de Dix-Hallpike izquierda		<input type="checkbox"/> Positiva	<input type="checkbox"/> Negativa
Maniobra de Dix-Hallpike derecha		<input type="checkbox"/> Positiva	<input type="checkbox"/> Negativa

*4. Hipotensión ortostática*

Tiempo de evolución (en días) .....

¿Se realiza ECG?  Sí  No .....

En caso afirmativo, describir alteraciones: .....

¿El paciente toma algún antihipertensivo?  Sí  No .....

En caso afirmativo, enumerar el tratamiento: .....

*8. Mareo medicamentoso*

Benzodiazepinas	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Sedantes vestibulares	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Aminoglucósidos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Antimaniacos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Antihipertensivos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
Antidiabéticos	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No
I.S.R.S.	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No





## Anexo 2: Documento de clasificación de diagnósticos utilizado durante la fase III.

*mVictus*

*Hoja de filiación de vértigo poco común*

NUHSA

Fecha del evento

Hipertensión arterial

DM

DLP

Consumo acumulado de tabaco en paquetes \* año

Fumador actual

Unidades de alcohol por semana

Índice de masa corporal

Anticoagulación

Antiagregación con AAS

Antiagregación con otros antiagregantes

Antecedentes de cardiopatía isquémica (angina o infarto)

Antecedentes de enfermedad arterial periférica

Antecedentes de vértigo de cualquier clase

Antecedentes de ictus de cualquier clase

1. *Neuritis vestibular*

- 1.1. Superior izquierda.
- 1.2. Superior derecha.
- 1.3. Inferior izquierda.
- 1.4. Inferior derecha.

2. *Síndrome vestibular agudo de riesgo*

- 2.1. Lesión isquémica del SNC.
- 2.2. Lesión hemorrágica del SNC.
- 2.3. Lesión desmielinizante del SNC.
- 2.4. Primera crisis de migraña vestibular.
- 2.5. Primera crisis de migraña basilar.
- 2.6. Primera crisis de enfermedad de Ménière.
- 2.7. Hipoacusia súbita con vértigo prolongado (infarto laberíntico).
- 2.8. Traumatismo craneoencefálico con fistula perilinfática.
- 2.9. Laberintitis infecciosa en contexto de otitis media aguda.
- 2.10. Otitis.
- 2.11. Miscelánea.

3. *Vértigo posicional paroxístico benigno*

- 3.1. Conductotitis posterior izquierda.
- 3.2. Conductotitis posterior derecha.
- 3.3. Conductotitis horizontal izquierda.
- 3.4. Conductotitis horizontal derecha.
- 3.5. Cupulotitis horizontal izquierda.
- 3.6. Cupulotitis horizontal derecha.
- 3.7. Probable VPPB, resuelto espontáneamente.
- 3.8. Conductotitis anterior izquierda.
- 3.9. Conductotitis anterior derecha.
- 3.10. Cupulotitis posterior izquierda.
- 3.11. Cupulotitis posterior derecha.
- 3.12. Enfermedad multicanal.
- 3.13. Pseudo VPPB.
  - 3.13.1. Hipofunción vestibular.
  - 3.13.2. Dehiscencia del conducto semicircular anterior.
  - 3.13.3. Tercera ventana hacia oído medio.
  - 3.13.4. Estribo hiper móvil.
  - 3.13.5. Vértigo posicional asociado a migraña.
  - 3.13.6. Otros tipos de vértigo posicional central.

4. *Hipotensión ortostática*

Especificar tiempo en días y tratamiento que toma el paciente.

*Hoja de filiación de vértigo poco común*

*mVictus*

5. *Otras causas de vértigo breve*

- 5.1. Paroxismo vestibular.
- 5.2. Epilepsia vestibular.
- 5.3. Dehiscencia del conducto semicircular superior.
- 5.4. Tercera ventana hacia oído medio.
- 5.5. Síndrome de retirada de I.S.R.S.
- 5.6. Hipofunción vestibular no compensada.
- 5.7. Miscelánea.

6. *Otras causas de vértigo recurrente*

- 6.1. Migraña vestibular.
  - 6.1.1. Migraña vestibular.
  - 6.1.2. Migraña vestibular probable.
  - 6.1.3. Otras categorías de migraña vestibular.
- 6.2. Migraña basilar.
- 6.3. Enfermedad de Ménière:  Clásica.  Diferida.  Familiar.  Migrañosa.  Autoinmune.  Sincrónica.  Metacrónica.
  - 6.3.1. Enfermedad de Ménière definida izquierda.
  - 6.3.2. Enfermedad de Ménière definida derecha.
  - 6.3.3. Enfermedad de Ménière probable izquierda.
  - 6.3.4. Enfermedad de Ménière probable derecha.
  - 6.3.5. Enfermedad de Ménière bilateral.
- 6.4. Accidentes isquémicos transitorios.
- 6.5. Neurinoma del nervio acústico.
  - 6.5.1. Izquierdo.
  - 6.5.2. Derecho.
- 6.6. Síndromes vestibulocerebelosos.
  - 6.6.1. Ataxia episódica.
  - 6.6.2. Atrofia espinocerebelosa.
  - 6.6.3. Síndrome de CANVAS.

7. *Inestabilidad prolongada*

- 7.1. Alteraciones del LCR.
  - 7.1.1. Hidrocefalia normotensiva.
  - 7.1.2. Hipertensión intracraneal.
- 7.2. Alteraciones de la sustancia blanca.
  - 7.2.1. Atrofia cerebral.
  - 7.2.2. Atrofia cerebelosa.
  - 7.2.3. Enfermedad cerebral de pequeño vaso.
- 7.3. Enfermedades mesencefálicas.
  - 7.3.1. Enfermedad de Parkinson.
  - 7.3.2. Parálisis supranuclear progresiva.
- 7.4. Afectación crónica de la función vestibular.
  - 7.4.1. Insuficiencia vestibular bilateral.
  - 7.4.2. Lesión vestibular no compensada.
  - 7.4.3. Últimos estadios de la enfermedad de Ménière.
- 7.5. Enfermedades cerebelosas.
  - 7.5.1. Ataxia.
  - 7.5.2. Downbeat nystagmus syndrome.
- 7.6. Mielopatía cervical.
- 7.7. Polineuropatía.
  - 7.7.1. Alcohólica.
  - 7.7.2. Diabética.
  - 7.7.3. Miscelánea.
- 7.8. Inestabilidad mecánica
- 7.9. Miscelánea.

8. *Mareo medicamentoso*

Especificar tiempo en días y tratamiento que toma el paciente.

9. *Otras causas de mareo*

- 9.1. Arritmia cardíaca.
- 9.2. Persistent postural-perceptual dizziness.
  - 9.2.1. Tras enfermedad otoneurológica.
  - 9.2.2. Tras traumatismo craneoencefálico.
  - 9.2.3. Ataques de pánico.
- 9.3. Hipertiroidismo.
- 9.4. Vértigo visual.
- 9.5. Miedo a las alturas.
- 9.6. Miscelánea.

# ARTÍCULOS PUBLICADOS



## **Artículo 1: Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients**





## Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients

I. Mármol-Szombathy<sup>1</sup> · E. Domínguez-Durán<sup>1</sup> · L. Calero-Ramos<sup>1</sup> · S. Sánchez-Gómez<sup>1</sup>

Received: 4 March 2018 / Accepted: 27 April 2018  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

### Abstract

**Purpose** To calculate the incidence of subsequent acute cerebrovascular syndrome in emergency department patients with vertigo or dizziness symptoms and to determine predictors of subsequent acute cerebrovascular syndrome in these patients.

**Methods** Descriptive and retrospective hospital based-population study among emergency department patients with vertigo or dizziness symptoms in 1 year. One year follow-up since the medical visit was performed. Chi-square and Fisher tests were used for qualitative variables; Mann–Whitney *U* test for quantitative variables. A multivariate model was created.

**Results** 1243 dizzy patients who visited emergency department during 2015 were identified, finally 928 were included. 12 acute cerebrovascular syndromes were identified; 8 strokes and 4 transient ischemic attacks. Percentages over the sample size: 1.29% for acute cerebrovascular syndromes, 0.43% for transient ischemic attack and 0.86% for stroke. Odds ratio values to develop an event over the general population were 7.24 for acute cerebrovascular syndrome, 95% CI (3.98–13.12); 14.9 for transient ischemic attack, 95% CI (4.8–40.9) and 5.86 for stroke, 95% CI (2.72–12.0). Atrial fibrillation and diabetes mellitus were identified as significant risk factors to develop an acute cerebrovascular syndrome.

**Conclusion** Emergency department patients with symptoms of vertigo or dizziness had sevenfold higher risk of acute cerebrovascular syndromes than the general population. Atrial fibrillation and diabetes mellitus are risk factors associated with high risk of acute cerebrovascular syndromes in these patients.

**Keywords** Dizziness · Vertigo · Emergency Department · Acute cerebrovascular syndrome · Transient ischemic attack · Stroke · Cardiovascular risk factors

### Introduction

Vertigo is the sensation of self-motion when no self-motion is occurring or the sensation of distorted self-motion during an otherwise normal head movement [1], and dizziness is the feeling of being light-headed, ‘swimmy’ or giddy [2]. It is a very annoying symptom which causes the patient to seek medical care. In this sense, approximately 10% of total emergency room visits are due to vertigo [3]. In patients over 65 years old, it is estimated to be at 13–38% [4], making it one of the most common principal complaints in the emergency department (ED).

Although most patients with vertigo or dizziness have benign vestibular problems, up to 3% have posterior circulation stroke and other serious central nervous system causes [5]. It has been proven that patients whose prolonged crisis of dizziness is due to a central cause are at risk of additional strokes and secondary complications of the initial stroke particularly ischemic swelling following large cerebellar infarction or a progression of the lesion, involving more widespread areas of infarction in the posterior circulation [6].

The evidence demonstrates an increased stroke risk in the following period associated with vertigo or dizziness, but the results are not consistent [7]. This may be due to the fact of that these results have been measured in different ways [7–9].

The objectives of this study are to calculate the incidence of acute cerebrovascular syndrome (ACVS) in ED patients with vertigo and to identify risk factors in the ED population with vertigo which can be used as predictors of ACVS.

✉ I. Mármol-Szombathy  
ireneszombathy@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Otolaryngology, University Hospital Virgen Macarena, Doctor Fedriani 3, 41009 Seville, Spain

## Methods

First, a descriptive and retrospective hospital based-population study among ED patients presenting with vertigo or dizziness during 2015 was conducted. The information initially collected for this study concerned patients who were discharged from the ED with the diagnosis of dizziness or vertigo according to the International Classification of Diseases, 9th Revision.

Second, after reviewing all the ED dizziness or vertigo episodes, patients with a stroke or a TIA diagnosis during the ED visit were excluded. Those in whom vertigo or dizziness were not the main complaint as well as those who were mistakenly diagnosed with those conditions were also excluded.

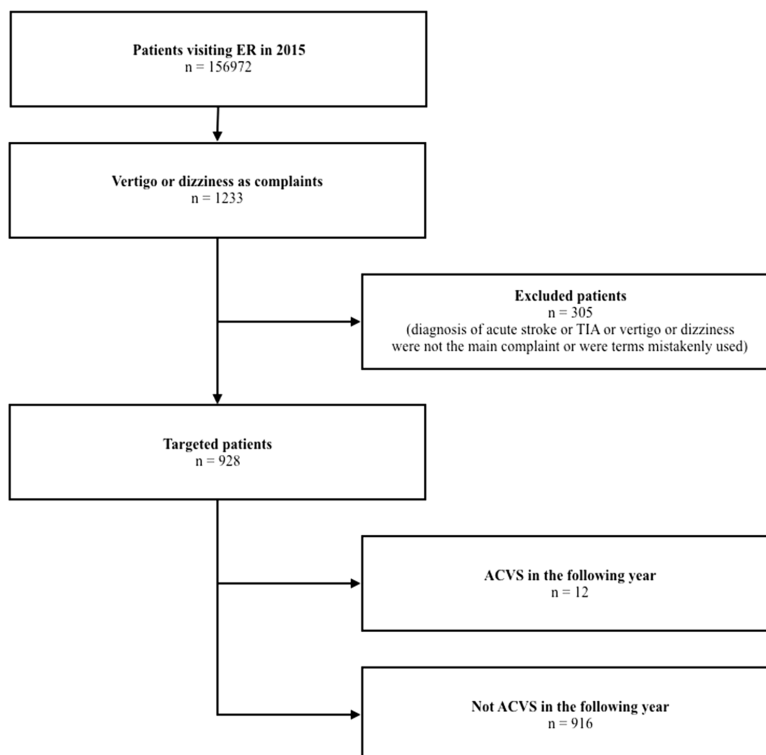
Next, we elaborated a database integrating the information on patients initially collected that were not disregarded according to the above. Each of the non-excluded patient was followed up during a 1 year period after having received medical attention, with the development of any kind of ACVS being recorded (stroke or TIA). Then, the patients were split into two groups: those who developed an ACVS during the monitoring period and those who did not.

Later, the incidence of ACVS in the sample patients during the monitoring period was calculated.

Knowing the stroke and TIA incidence rate in Spain registered in epidemiological studies [10], the odds ratios of ACVS for the sample were calculated.

Finally, another database with the variables were chosen, as they have been found to be related to the development of ACVS. These variables are: sex, age, hypertension, diabetes, hyperlipemia, vascular peripheral disease, cardiac ischemic event, smoking habit, atrial fibrillation, osteoporosis, antipalletelet treatment, duration, previous stroke, previous vertigo or dizziness, cerebellar signs, gait alterations and neurological focality. The percentages of development of ACVS of each variable in the formed groups were compared to identify predictors of subsequent ACVS in ED patients with vertigo or dizziness symptoms. Frequencies were compared between groups using Chi-square and Fisher test for qualitative variables and Mann–Whitney *U* test for quantitative variables. A *p* value lower than 0.05 was initially considered statistically significant for each test; to avoid the bias of multiple comparisons, a Bonferroni correction was performed, in which the initial *p* value considered significant was divided by the number of measures. The variables which still showed statistical differences were used to perform a multivariate model of logistic regression.

**Fig. 1** Selection process of the included ED population in this study





**Results**

During 2015, 156,972 patients came to our center ED, but only in the medical records of 1233 of them, the terms “vertigo” or “dizziness” were found. From these 1233 patients, we identified 18 whose vertigo or dizziness were caused by a stroke or TIA and who were diagnosed of TIA or stroke in the ED visit.

Patients with the diagnosis of stroke or TIA, medical records in which the vertigo or dizziness were not the main complaint and those with these terms mistakenly used were excluded. After the exclusion, 928 patients were finally included. Figure 1 sketches the selection process.

At the end of the 1 year follow-up, 12 of them had developed an ACVS. Specifically, 8 of them had developed an ischemic stroke and 4 of them had developed a TIA. We calculate the incidence of AVCS, TIA and stroke, showed

in Table 1. Then, we compared our data with that in general population [10].

Figure 2 shows a bar graph of strokes and TIA’s that appeared after the initial presentation for dizziness. The majority of the strokes happened during the first month after having received medical attention in ED, in comparison with TIA’s, which happened during the following period in an uniform way. Time to event from ED visit until the development of ACVS of TIA and stroke was compared and it was significantly higher in ED patients who developed TIA’s ( $p=0.019$ ). Four more events (two TIA’s and two strokes) happened after the follow-up period and they were not considered for the analysis.

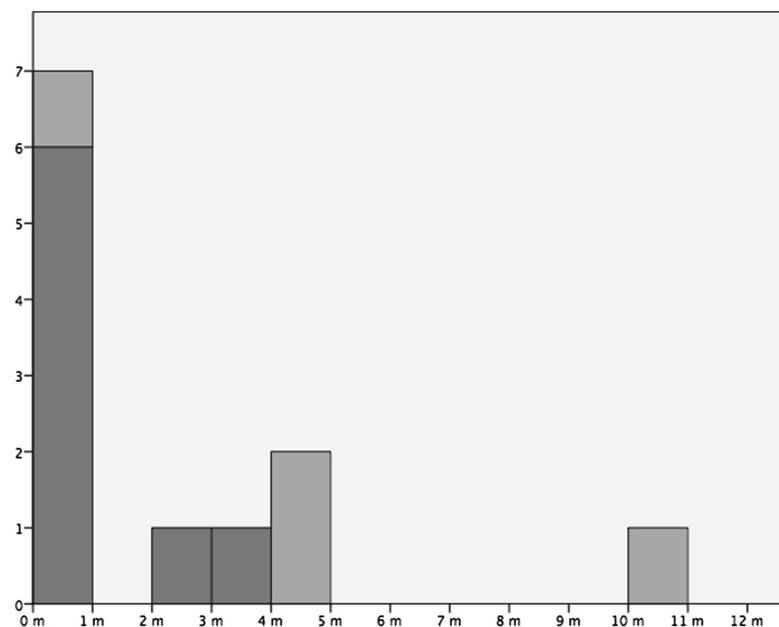
Table 2 shows the analyzed variables related with the development of AVCS. Five of them showed significant differences: age, diabetes, coronary disease, atrial fibrillation and previous dizziness. After applying the Bonferroni

**Table 1** Incidence of ischemic events during the follow-up period compared with reference data in our general population

Event	Cases	Percentage over ER vertigo and dizziness patients	Cases in general population <sup>a</sup>	Odds ratio
TIA	4	0.43% 95% CI (0.14–1.18%)	29/100,000	14.9 95% CI (4.8–40.7)
Stroke	8	0.86% 95% CI (0.40–1.76%)	147/100,000	5.86 95% CI (2.72–12.0)
ACVS	12	1.29% 95% CI (0.70–2.31%)	176/100,000	7.24 95% CI (3.98–13.12)

<sup>a</sup>Data from [10]

**Fig. 2** Time to event versus number of events of strokes (dark gray) and TIA’s (light gray). Most of the strokes happened during the first month after the ED consultation; TIA’s had an uniform distribution



**Table 2** Incidence of ACVS in each category of the studied variables

Variable	Categories	Percentage of ACVS (%)	p value
Sex	Male	2.0	0.088
	Female	0.8	
Age*	0–64 years	0.5	0.011
	> 65 years	2.7	
Hypertension	Yes	1.6	0.565
	Unknown	1.1	
Diabetes**	Yes	4.4	0.001
	Unknown	0.7	
Hyperlipemia	Yes	2.8	0.360
	Unknown	0.8	
Vascular peripheral disease	Yes	3.3	0.187
	Unknown	1.2	
Cardiac ischemic event*	Yes	5.2	0.035
	Unknown	1.0	
Smoking habit	Yes	2.7	0.265
	Unknown	1.3	
Atrial fibrillation**	Yes	8.9	0.002
	Unknown	0.9	
Osteoporosis	Yes	0.0	1.000
	Unknown	1.3	
Antiplatelet treatment	Yes	2.0	0.407
	No	1.1	
Duration	Less than 1 h	1.0	0.596
	From 1 to 24 h	2.0	
	More than 24 h	0.8	
Previous stroke	Yes	1.6	0.575
	No	1.3	
Previous vertigo or dizziness*	Yes	0.4	0.037
	No	2.2	
Cerebellar signs	Yes	3.6	0.300
	No	1.2	
Gait alterations	Yes	4.5	0.104
	No	1.1	
Neurological focality	Yes	0.0	1.000
	No	1.4	

p value of the tests used are shown, marking those which were significant (\*) and those which remained significant (\*\*) after Bonferroni correction (value considered significative was 0.05/17)

correction, only atrial fibrillation and diabetes kept significant. In this sense, dizzy patients with atrial fibrillation and diabetes are at higher risk for developing an ACVS. The multivariate analysis did not find dependance between these two variables.

## Discussion

Our results show that the patients with vertigo or dizziness of our ED have a sevenfold higher risk of suffering a ACVS during the following year than general population, more than previously reported.

The relationship between vertigo and stroke is drawing the attention of the scientific community in the last few years. The presence of cerebrovascular events in patients presenting with dizziness, vertigo or imbalance in a population-based study was reported some years ago [8]. Next, Lee et al. confirmed that patients admitted to hospital with isolated vertigo showed a twofold increase in stroke risk in the first year [7]. The risk of cerebrovascular events has been described as higher in the first month post discharge from ED for dizziness [7–9], as our study shows.

According to the results, going to the ED due to vertigo or dizziness increases the risk of a subsequent stroke or TIA, making the vertigo or dizziness a risk marker easy to identify.

In the univariate analysis, age, diabetes, coronary artery disease, atrial fibrillation and previous dizziness reached statistical significance. After Bonferroni correction, only the presence of diabetes mellitus and atrial fibrillation were associated with an increased risk for ACVS. This finding differs compared to other studies, Lee et al. have demonstrated that the increased age and coronary artery disease remained independent risk factors for vascular events in the multivariable model; nevertheless, it is known that underlying cardiovascular disease is more likely in patients with vertigo or dizziness [7].

Diagnosis accuracy in cerebrovascular dizziness is low (approximately 35% of strokes are missed), and 44% of the events with isolated dizziness are missed at first medical contact, since they are nonspecific symptoms of the vertebrobasilar ischemia [8]. The consequences of misdiagnosis have been described in various studies [11–13]. In one small series of misdiagnosed cerebellar stroke formed by 15 patients, 14 of whom presented with dizziness or imbalance, reported that the overall mortality in this patient cohort was 40%, compared with 5% in the largest unselected series of patients with known cerebellar stroke [13].

Our study tries to reduce the misdiagnosis by proposing clinical predictors which can be useful in the early identification of risk patients. In this sense, diabetes mellitus and atrial fibrillation are proposed as risk factor to develop a subsequent ACVS among ED patients discharged with a diagnosis of dizziness or vertigo.

## Conclusion

Patients discharged in ED with the diagnosis of any kind of vertigo or dizziness have a sevenfold higher risk among the general population for subsequent ACVS during the first year. Diabetes and atrial fibrillation increase this risk.

**Funding** This study was not funded.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** None of the authors had conflict of interest in relation with the study.

**Ethical standards** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

## References

1. Bisdorf A, Von Brevern M, Lempert T et al (2009) Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestibul Res* 19:1–13
2. Bisdorff A, Bosser G, Gueguen R et al (2013) The epidemiology of vertigo, dizziness, and unsteadiness and its links to comorbidities. *Front Neurol* 4:29
3. Lammers W, Folmer W, Van Lieshout EM et al (2011) Demographic analysis of emergency department patients at the Ruijin Hospital, Shanghai. *Emerg Med Int* 2011:748274
4. Shahrami A, Norouzi M, Kariman H, Hatamabadi HR et al (2016) True vertigo patients in Emergency Department; an epidemiologic study. *Emerg (Tehran)* 4(1):25–28
5. Kerber KA et al (2009) Vertigo and dizziness in the Emergency Department. *Emerg Med Clin North Am* 27(1):39–50
6. Kim DR, Lee HJ, Kim HJ et al (2011) Dynamic changes in the inner ear function and vestibular neural pathway related to the progression of labyrinthine infarction in patient with an anterior inferior cerebellar artery infarction. *Otol Neurotol* 32:1596–1599
7. Lee CC, Ho HH, Su YC et al (2012) Increased risk of vascular events in emergency room patients discharged home with a diagnosis of dizziness or vertigo: a 3 year follow-up study. *PLoS One* 7(4):e35923
8. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB (2006) Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke* 37:2484–2487
9. Kim AS, Fullerton HJ, Johnston SC (2011) Risk of vascular events in emergency department patients discharged home with diagnosis of dizziness or vertigo. *Ann Emerg Med* 57:34–41
10. Díaz-Guzmán J, Egidio-Herrero JA, Fuentes B et al (2012) Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBER-ICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 34(4):272–281
11. Kerber KA, Newman-Toker DE (2015) Misdiagnosing dizzy patients: common pitfalls in clinical practice. *Neurol Clin* 33:564–576
12. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA (2007) Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. *Acad Emerg Med* 14:63–68
13. Tohgi H, Takahashi S, Chiba K, Tohoku Cerebellar Infarction Study Group et al (1993) Cerebellar infarction. Clinical and neuroimaging analysis in 293 patients. *Stroke* 24:1697–1701



## **Artículo 2: Epidemiología de los trastornos del equilibrio en Atención Primaria**





Acta Otorrinolaringológica Española

www.elsevier.es/otorrino



ARTÍCULO ORIGINAL

## Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria

Emilio Domínguez-Durán<sup>a,\*</sup>, Irene Mármol-Szombathy<sup>a</sup>, Estela Palmero-Olmo<sup>b</sup>, Ana Nogales-Nieves<sup>c</sup>, María José López-Urbano<sup>d</sup>, Ana Palomo-Sánchez<sup>e</sup>, Fátima Alarcón-Balanza<sup>f</sup>, María Ruiz-de Arcos<sup>g</sup>, Beatriz Bullón-Fernández<sup>f</sup>, Feliciano Valle-Martín<sup>e</sup>, Antonio Mora-Quintero<sup>d</sup>, Blas Poyatos-Poyatos<sup>c</sup>, María Teresa Manjón-Collado<sup>b</sup> y Serafín Sánchez-Gómez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Centro de Salud «El Mirador», San José de la Rinconada, Sevilla, España

<sup>c</sup> Centro de Salud «Polígono Norte», Sevilla, España

<sup>d</sup> Centro de Salud «Ronda Histórica», Sevilla, España

<sup>e</sup> Centro de Salud «Alamillo», Sevilla, España

<sup>f</sup> Centro de Salud «Pino Montano A», Sevilla, España

<sup>g</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

Recibido el 3 de septiembre de 2019; aceptado el 24 de diciembre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Atención primaria;  
Vértigo posicional  
paroxismal benigno;  
Migraña vestibular;  
Lesiones cerebrales  
vasculares;  
Enfermedad cerebral  
de pequeños vasos;  
Efectos colaterales y  
reacciones adversas  
relacionados con  
fármacos

### Resumen

**Antecedentes y objetivo:** Actualmente, no existen series de pacientes que hayan descrito la incidencia de cada una de las enfermedades que causan alteraciones del equilibrio (AE) en atención primaria. El objetivo de este estudio es calcular la incidencia de cada una de ellas para proponer medidas formativas específicas.

**Materiales y método:** Estudio transversal prospectivo. Se obtuvieron los datos de los pacientes de cinco cupos de médicos en cinco centros diferentes de atención primaria de nuestra área hospitalaria. Durante un año se reclutaron todos los pacientes que acudieron a consultas por cualquier tipo de vértigo, inestabilidad o mareo como motivo principal de consulta. Mediante un algoritmo diagnóstico-terapéutico los pacientes fueron diagnosticados y tratados en atención primaria o derivados para su estudio en atención hospitalaria.

**Resultados:** La población estudiada fue de 7.896 personas. Se detectó una incidencia anual de AE del 2,2%. El 56,1% de los casos pudo ser diagnosticado y tratado en atención primaria. El 53,8% de los pacientes fue diagnosticado de algún tipo de vértigo posicional. Los siguientes tres diagnósticos más frecuentes fueron migraña vestibular, isquemia del sistema nervioso central y efectos secundarios de medicamentos. Estos cuatro grupos sumaron un 87,9% de la población.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [emilio.dominguez.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:emilio.dominguez.sspa@juntadeandalucia.es) (E. Domínguez-Durán).

<https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

0001-6519/© 2020 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

**Conclusiones:** La incidencia de las AE en atención primaria requiere un abordaje en el que se incluya formación en el diagnóstico y tratamiento del vértigo posicional paroxístico benigno, la cefalea, los factores de riesgo cardiovascular y de farmacología, no siendo necesario prescribir sedantes vestibulares en la mayoría de los casos.

© 2020 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Primary care;  
Benign paroxysmal  
positional vertigo;  
Vestibular migraine;  
Vascular brain  
injuries;  
Cerebral small vessel  
diseases;  
Drug-related side  
effects and adverse  
reactions

#### Epidemiology of balance disorders in primary care

##### Abstract

**Background and objective:** In our country, there are no series of patients that have described the incidence of the different diseases which cause balance disorders (BD) in primary care. The objective of this study is to calculate the incidence of each disease to propose specific training measures.

**Materials and method:** Prospective cross-sectional study. Patient data of five primary care physicians in five different primary care centres in our hospital area were collected. All patients who attended consultations for any type of vertigo, imbalance or dizziness over one year as the main reason for consultation were recruited. Using a diagnostic-therapeutic algorithm, patients were diagnosed and treated in primary care or referred for study in hospital care.

**Results:** The population studied was 7,896 people. An annual incidence of BD of 2.2% was detected. Of the cases, 56.1% could be diagnosed and treated in primary care. Of the patients, 53.8% were diagnosed with some type of positional vertigo; the next three most frequent diagnoses were vestibular migraine, central nervous system ischaemia and medication side effects. These four groups accounted for 87.9% of the population.

**Conclusions:** The incidence of BD in primary care requires an approach that includes training in the diagnosis and treatment of benign paroxysmal positional vertigo, headache, cardiovascular risk factors and pharmacology. It is not necessary to prescribe vestibular suppressants in most patients.

© 2020 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Introducción

Los síntomas relacionados con las alteraciones del equilibrio (AE) como el vértigo, la inestabilidad y el mareo, son muy frecuentes en la población general. En ocasiones pueden alcanzar una intensidad que incapacita al enfermo para realizar sus actividades diarias<sup>1</sup>. Actualmente, se conocen numerosas enfermedades que pueden originar estos síntomas y estas enfermedades tienen tratamientos muy diferentes. Por este motivo, es conveniente realizar el diagnóstico de la enfermedad que origina una AE antes de iniciar un tratamiento, para que este tratamiento sea lo más específico posible.

El estudio de la epidemiología de las AE es relativamente nuevo<sup>1</sup> y existen publicadas pocas series de pacientes que hayan descrito la frecuencia de las diferentes AE en la población. En los últimos años, este tema ha cobrado interés debido a que se ha comunicado que solo un tercio de los pacientes que sufre una AE y que consulta a su médico de atención primaria recibe tratamiento<sup>2</sup>. Esta falta de tratamiento se ha atribuido a la forma de realizar el manejo de estas afecciones, que se basa en los síntomas que producen y no en las enfermedades en sí mismas<sup>3</sup>. La realización de estudios epidemiológicos que señalen cuáles son

los diagnósticos más comunes que presenta la población que consulta en atención primaria por AE permitirá en un futuro crear estrategias para dotar a los profesionales sanitarios de herramientas que permitan el tratamiento específico de estas enfermedades.

Los mayores estudios acerca de la epidemiología de las AE se han realizado en Alemania. Para el primero de ellos, dos evaluadores efectuaron entrevistas neurootológicas validadas a una población general con vértigo o mareo, moderado o severo, obteniendo una prevalencia de ellos en adultos del 7,4%<sup>4</sup>. El segundo estudio, recientemente publicado, detectó una prevalencia del 6,5% de enfermedades vestibulares periféricas en la población general a través de un análisis retrospectivo de los códigos CIE-10 que emplean las compañías aseguradoras para codificar los diagnósticos de los enfermos<sup>5</sup>.

En nuestro país se han publicado dos estudios acerca la epidemiología de las AE. El primero de ellos calculó la incidencia de vértigo en los cupos de seis médicos de atención primaria, detectando una incidencia anual de vértigo del 1,8% y de primeros episodios de vértigo del 0,8%. Este estudio describió la incidencia de síntomas sin especificar los diagnósticos existentes tras los mismos<sup>6</sup>. El segundo estudio publicado sí realizó diagnósticos en todos los pacientes

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>



reclutados, pero se realizó en el ámbito de la atención hospitalaria, reclutando por tanto solo a los pacientes cuya sintomatología tenía una intensidad lo suficientemente alta como para que precisase una derivación. En este estudio se detectó que la inestabilidad era el síntoma más frecuentemente derivado y que el vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) era el diagnóstico más frecuente<sup>7</sup>.

Estos antecedentes justifican la necesidad de realizar este trabajo, cuyo objetivo es describir la incidencia de las distintas enfermedades que causan una AE en una consulta de atención primaria en nuestro país, de modo que sus resultados puedan ser utilizados para planificar medidas terapéuticas específicas dirigidas a la población general.

### Pacientes y métodos

Para llevar a cabo el objetivo de este trabajo, se planificó un estudio transversal. En este estudio se obtuvieron los datos identificativos de todos los pacientes que formaban parte de cinco cupos de médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, de cinco centros diferentes de atención primaria, de nuestra área hospitalaria. La selección de dichos cupos se realizó mediante muestreo no probabilístico, seleccionando los cupos de los médicos que se ofrecieron voluntariamente para participar en el estudio.

A continuación, cinco médicos internos residentes en el programa de Medicina Familiar y Comunitaria, realizaron durante un mes un periodo de formación en la Unidad de Otoneurología del hospital. A lo largo de este mes los médicos internos residentes fueron instruidos en Otoneurología básica, prestando especial atención a la formación en las técnicas de diagnóstico y tratamiento del VPPB del conducto semicircular posterior, a la hipotensión ortostática, a los efectos secundarios de las medicaciones más comunes y al diagnóstico diferencial del síndrome vestibular agudo a través de la regla HINTS (*Head-Impulse-Nystagmus-Test-of-Skew*)<sup>8</sup>, que permite discriminar con una adecuada sensibilidad y especificidad la neuritis vestibular de los accidentes vasculares cerebrales que causan vértigo.

Después del periodo de formación se consensuó, entre los médicos internos residentes y los otorrinolaringólogos responsables de la Unidad de Otoneurología, un protocolo de actuación que se aplicó a todos los pacientes que se reclutaron. Dicho protocolo se materializó en un algoritmo diagnóstico-terapéutico que aparece detallado en la figura 1. Cada médico interno residente fue asignado a uno de los cinco cupos estudiados para aplicar el algoritmo acordado. Según este protocolo, los médicos internos residentes debían ser capaces de diagnosticar y tratar el VPPB del conducto semicircular posterior, diagnosticar y derivar cualquier otra forma de vértigo, nistagmo posicional o AE y diagnosticar la hipotensión ortostática y los efectos secundarios de medicamentos. El trabajo de los médicos internos residentes debía realizarse en el ámbito de la atención primaria, derivando a los pacientes que les generasen dudas diagnósticas y a los pacientes que presentasen otros diagnósticos para su valoración en atención hospitalaria.

Tanto en la atención primaria como en la atención hospitalaria, los pacientes eran sometidos a una anamnesis otoneurológica estructurada y a una exploración sistemática del nistagmo y del reflejo vestibuloocular, y sometidos

a pruebas de provocación de VPPB de Pagnini-McClure y de Dix-Hallpike. En aquellos pacientes que fueron derivados para su valoración hospitalaria, cuando la anamnesis y la exploración no eran suficientes para emitir un diagnóstico, se realizaban pruebas vestibulares (*video head impulse test*) o se solicitaba una resonancia magnética craneal y de poros acústicos en función de las características de cada caso.

Una vez obtenido un diagnóstico definitivo, independientemente del ámbito en el que se realizase, los pacientes fueron incluidos en nueve grupos diagnósticos que se detallan en la tabla 1, junto con su equivalencia a los grupos de las capas I y II de la *International Classification of Vestibular Disorders*<sup>9</sup>.

En el estudio se reclutó a todos los pacientes que acudieron a las consultas de atención primaria de los cupos estudiados que consultaron por vértigo, inestabilidad o mareo de cualquier tipo como motivo principal. También se reclutó a los pacientes de estos cupos que acudieron a urgencias hospitalarias por estos síntomas; estos pacientes eran detectados a través del sistema informático de nuestra área, que comunica a al médico de atención primaria responsable de cada paciente las visitas realizadas a urgencias hospitalarias, así como el juicio clínico emitido. Para ser incluido en el estudio, los síntomas tuvieron que producirse durante el año que duró entre el 15 de octubre de 2017 y el 14 de octubre de 2018, ambos inclusive. El periodo de recogida de datos fue cerrado el 15 de marzo de 2019.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité de Ética en Investigación de nuestra área hospitalaria. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes participantes en el estudio.

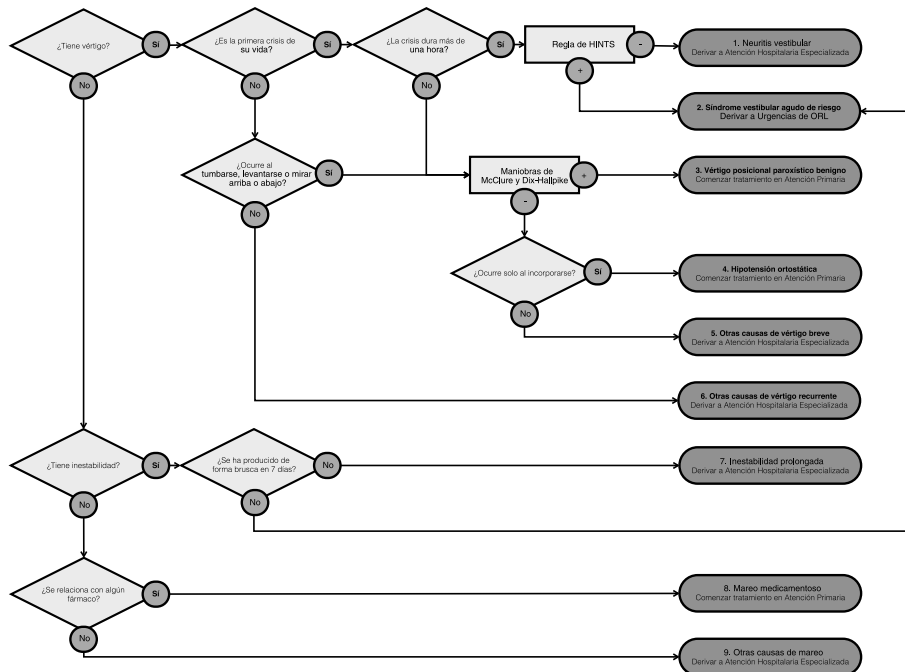
### Resultados

La población que comprendía el conjunto de los cinco cupos estudiados fue de 7.896 personas; esta población tenía una proporción de mujeres del 54% y la edad mediana de sus participantes era de 49 años. A lo largo del año se detectaron 173 casos de diversas AE; este número supone una incidencia anual del 2,2%. Dentro de este grupo, la proporción de mujeres fue del 69,3% y la mediana de edad de 65 años, con un rango que osciló desde los 18 hasta los 89 años. El 56,1% de los casos pudo ser atendido en atención primaria y el 43,9% fue derivado para su valoración en atención hospitalaria.

De los 173 casos detectados ocho se perdieron, lo que supone un 4,6% de los casos. En los 165 casos que participaron en el estudio, en el 77% se detectó una sola enfermedad que originaba una AE, mientras que en el resto de los casos se diagnosticó a más de una, llegándose a identificar cinco afecciones en uno de los pacientes.

En la tabla 2, se muestra el recuento de los diagnósticos realizados en la población estudiada, agrupados según las categorías descritas en la tabla 1. En la tabla 2, se puede observar que existe un grupo que supone el 53,8% de los pacientes, que es el conjunto de las diferentes variantes de vértigo posicional. Un 65,6% de los pacientes del grupo de vértigo posicional pudo ser diagnosticado y tratado mediante maniobras de reposición de otolitos en atención primaria, sin necesitar el apoyo de los otorrinolaringólogos del equipo.

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>



**Figura 1** Algoritmo diagnóstico-terapéutico utilizado para la realización de este estudio. A través de preguntas dicotómicas, los médicos de atención primaria manejaron a los pacientes en su ámbito o los derivaron para su estudio en atención hospitalaria.

A continuación, agrupando las categorías de la **tabla 1**, se construyeron tres grupos que presentaron tamaños estadísticamente similares. El primero de estos grupos fue el formado por pacientes que cumplieron criterios de migraña vestibular, de migraña vestibular probable<sup>10</sup> o que fueron diagnosticados de una primera crisis de migraña vestibular; que supuso un 17,3% de los pacientes. El segundo grupo se construyó uniendo las AE atribuidas a isquemia del sistema nervioso central y quedó conformado por vértigos atribuidos a lesiones isquémicas del sistema nervioso central, vértigos atribuidos a uno o varios accidentes isquémicos transitorios (AIT) e inestabilidad en contexto de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso; este grupo estuvo formado por un 15,6% de los pacientes. Finalmente, el tercer grupo fue el formado por las AE atribuidas a la toma de fármacos, ya fuese por hipotensión ortostática (en el contexto de toma de antihipertensivos) o por efectos secundarios de medicamentos; este grupo abarcó a un 15,6% de los pacientes. En relación con estos tres grupos de tamaño similar, la totalidad de los pacientes del primero y del segundo fueron derivados para su valoración en atención hospitalaria, mientras que en el tercer grupo, el de pacientes con el diagnóstico de hipotensión ortostática, un 63,0% de los casos pudo ser diagnosticado y tratado en atención primaria. En la **tabla 3** se enumeran los fármacos a los que se atribuyeron las AE en este grupo.

Un 87,9% de los pacientes de la población pudo ser incluido, por lo menos, en alguno de los cuatro grupos anteriores: vértigo posicional, vértigo asociado a migraña, AE

atribuidas a isquemia del sistema nervioso central y AE atribuidas a toma de fármacos. El 74,6% de los pacientes de la población fue incluido en un solo grupo y el 13,3%, en más de uno de los grupos. En la **figura 2** se representan gráficamente el peso de cada uno de los grupos y cómo se solapan entre sí.

### Discusión

La principal aportación de este estudio a la literatura científica es poner en evidencia que la incidencia de los distintos diagnósticos relacionados con las AE en atención primaria es diferente a la de la atención hospitalaria<sup>7</sup>. Aunque el VPPB y la migraña vestibular son los trastornos más frecuentes en ambos ámbitos, el porcentaje de VPPB es mayor en atención primaria (53,2% vs. 28,2%) y el de migraña vestibular menor (17,3% vs. 28,2%). No es posible la comparación de los otros grupos construidos en este estudio por haber sido compuestos con diferentes criterios de inclusión. Este hallazgo implica que los valores predictivos de los síntomas para realizar un diagnóstico son diferentes en ambos ámbitos y que, por lo tanto, la formación de los médicos dedicados a la atención primaria debe adaptarse para que sean capaces de ofrecer tratamientos específicos a sus pacientes.

La incidencia de AE en nuestra población fue del 2,2%, que es significativamente superior a las presentadas anteriormente por Neuhauser (1,4%;  $p = 0,001$ )<sup>4</sup> o por

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

**Tabla 1** Categorías diagnósticas empleadas por el algoritmo diagnóstico-terapéutico para el manejo de los pacientes. Para facilitar la asociación con la Clasificación Internacional de los Trastornos Vestibulares (ICVD)<sup>9</sup> se añaden las capas I (síntomas y signos) y II (síndromes) a las que pertenece cada grupo diagnóstico

Grupo diagnóstico	Descripción	ICVD Capa I	ICVD Capa II
1. Neuritis vestibular	Síndromes vestibulares agudos que cumplen la regla de HINTS y que son diagnosticados como neuritis vestibular tras las pruebas vestibulares	Vértigo	Síndrome vestibular agudo
2. Síndrome vestibular agudo de riesgo	Síndromes vestibulares agudos que no son diagnosticados como neuritis vestibular. Se incluyen en esta categoría lesiones isquémicas, hemorrágicas y desmielinizantes del sistema nervioso central, debuts de migraña vestibular o basilar, debut de enfermedad de Ménière, hipoacusia súbita con vértigo, vértigo tras traumatismo craneoencefálico e infecciones del oído interno	Vértigo Mareo	Síndrome vestibular agudo
3. Vértigo posicional	Vértigo posicional paroxístico benigno en cualquiera de las formas definidas o emergentes definidas por la Sociedad Bárány <sup>19</sup> y vértigo posicional central	Vértigo Síntomas posturales	Síndrome vestibular episódico
4. Hipotensión ortostática	Vértigo o mareo desencadenado por la incorporación desde el decúbito o desde la sedestación a la bipedestación	Mareo Síntomas posturales	Síndrome vestibular episódico
5. Vértigo breve episódico	Síndromes vestibulares episódicos de segundos de duración diferentes al VPPB. Se incluyen paroxísmia vestibular, dehiscencias de conductos semicirculares e hipofunción vestibular no compensada entre otras causas	Vértigo	Síndrome vestibular episódico
6. Síndrome vestibular episódico	Síndromes vestibulares episódicos de minutos u horas de duración. Se incluyen migraña vestibular, enfermedad de Ménière y accidentes isquémicos transitorios de repetición entre otras causas	Vértigo	Síndrome vestibular episódico
7. Inestabilidad prolongada	Inseguridad en bipedestación de diversas causas: alteraciones de la dinámica del líquido cefalorraquídeo, lesiones o atrofas en el sistema nervioso central, parkinsonismos, insuficiencia vestibular bilateral, cerebelopatías, mielopatías, polineuropatías y enfermedades mecánicas de miembros inferiores	Síntomas posturales	Síndrome vestibular crónico
8. Mareos medicamento- sos	Mareos atribuidos a la toma de un fármaco concreto	Mareo Síntomas posturales	Síndrome vestibular episódico
9. Otras causas de mareo	Mareos debidos a cardiopatías, trastornos endocrinos, trastornos psiquiátricos y mareo persistente por percepción de la posición (PPPD)	Vértigo Mareo Síntomas visuo- vestibulares Síntomas posturales	Síndrome vestibular episódico

Pérez-Garrigues (1,78%;  $p = 0,04$ )<sup>6</sup>. Este hallazgo se relaciona con los pacientes que fueron seleccionados para este estudio, que incluyen no solo cualquier tipo de vértigo sino también toda clase de inestabilidad y de mareo. El estudio de Neuhauser solo incluyó vértigos y mareos de intensidad moderada y severa, mientras que el estudio de Pérez-Garrigues solo crisis vertiginosas. El presente estudio ha incluido cualquier tipo de alteración del equilibrio que supusiera un motivo de consulta en atención primaria, como el provocado por hipotensión ortostática, por efectos secundarios a medicamentos o por isquemia cerebral crónica. Estos tipos de AE no suelen incluirse en los estudios que se realizan en el ámbito de la atención hospitalaria y, con esta investigación, se recalca la importancia que tienen por su incidencia en atención primaria.

A continuación, se procederá a detallar cada uno de los grupos que se formaron en este estudio.

#### Vértigo posicional y vértigo posicional paroxístico benigno

El diagnóstico más comúnmente realizado fue el de vértigo posicional. Se detectaron 93 casos, lo que supone un 53,8% de la muestra. De ellos el 98,9% correspondía a diferentes variantes de VPPB. El 65,6% de los casos detectados pudieron ser diagnosticados y tratados en atención primaria, mientras que el resto fueron derivados para su valoración en atención hospitalaria.

De estos resultados se pueden obtener dos conclusiones. La primera de ellas es que la formación de los

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

**Tabla 2** Número de casos presentes en cada diagnóstico y su porcentaje sobre el número total de pacientes. Nótese que la suma de porcentajes es superior al 100%, esto es debido a que en algunos pacientes se realizó más de un diagnóstico

Enfermedad	Casos	Porcentaje sobre total
<i>1. Neuritis vestibular</i>	1	0,6
Neuritis vestibular derecha	1	0,6
<i>2. Síndrome vestibular agudo de riesgo</i>	8	4,6
Lesiones isquémicas del sistema nervioso central	5	2,9
Primera crisis de migraña vestibular	2	1,1
<i>3. Vértigo posicional paroxístico benigno</i>	93	53,8
Conductolitiasis posterior izquierda	30	17,3
Conductolitiasis posterior derecha	23	13,3
Probable VPPB, resuelto espontáneamente	25	14,4
Cupulolitiasis posterior derecha	2	1,2
Enfermedad multicanal	4	2,3
Vértigo posicional central atribuido a migraña	1	0,6
Vértigo posicional que genera dudas entre los médicos de atención primaria pero en el que se resuelven los síntomas y el nistagmo con maniobras de Epley	8	4,6
<i>4. Hipotensión ortostática</i>	27	15,6
<i>5. Vértigo breve episódico</i>	0	0
<i>6. Síndrome vestibular episódico</i>	38	22,0
Migraña vestibular	20	11,6
Migraña vestibular probable	9	5,2
Uno o varios accidentes isquémicos transitorios	8	4,6
Neurinoma del acústico	1	0,6
Síndrome vestibular episódico no filiado	1	0,6
<i>7. Inestabilidad prolongada</i>	22	12,7
Atrofia cerebral corticosubcortical	9	5,2
Enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso	17	9,8
Hipofunción vestibular no compensada	1	0,6
Miopatía	1	0,6
<i>8. Mareos por medicamentos</i>	9	5,2
<i>9. Otras causas de mareo</i>	8	4,6
Arritmia cardíaca	3	1,7
Mareo persistente por percepción de la posición (PPPD)	2	1,2
Hipertiroidismo	1	0,6
Anemia	1	0,6
Epilepsia	1	0,6
Presíncopes	1	0,6
Pacientes perdidos	8	4,6

médicos, especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, en maniobras terapéuticas de VPPB, permite el diagnóstico y el tratamiento específico en atención primaria de la AE que supone más de la mitad de las consultas por este motivo en la población general. La segunda conclusión es que aproximadamente un tercio de los casos de VPPB que fueron identificados no pudieron ser tratados o generaron dudas diagnósticas en este ámbito, por lo que fueron derivados para su evaluación en atención hospitalaria. Este tercio de pacientes supone un 0,4% de la población general al año. En nuestra área hospitalaria, compuesta por aproximadamente 480.000 personas, este porcentaje supondría que en un hipotético escenario en el cual nuestro algoritmo diagnóstico-terapéutico fuese extendido a la población general, 1.920 pacientes serían candidatos anualmente a una valoración hospitalaria solo por este motivo.

En este estudio, no se ha detectado ninguna variante de VPPB del conducto semicircular horizontal, a pesar de que todos los pacientes se realizaron pruebas de Pagnini-McClure<sup>11,12</sup> antes de realizar pruebas de Dix-Hallpike<sup>13</sup>. Este resultado es estadísticamente similar al de otras series realizadas en nuestro medio<sup>14</sup>, aunque inferior al descrito en otros artículos, que oscila entre el 5 y el 22%<sup>15</sup>. Este hallazgo hace necesaria la reflexión de si algunos casos de VPPB con afectación del conducto semicircular horizontal pudieron ser confundidos con las variantes del conducto semicircular posterior; estos hipotéticos casos habrían respondido a la maniobra de Epley<sup>16</sup> y no a la de Lempert<sup>17</sup>, debido a que tienen ciertas similitudes, o bien se habrían resuelto espontáneamente. No obstante, a pesar de este hipotético error, los casos habrían respondido al tratamiento con maniobras de reposición, lo cual supone un cambio importante en el manejo de estos pacientes, evitando tratamientos

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

Tabla 3 Resumen de los efectos secundarios a fármacos presentes en la población

Función	Familia	Fármaco	Casos	
Antihipertensivos	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Enalapril	12	
		Hidroclorotiazida	10	
		Amilorida	1	
	Diuréticos	Betabloqueantes	Furosemida	1
			Bisoprolol	6
			Atenolol	1
			Carvedilol	1
			Propranolol	1
	Antagonistas los receptores de la angiotensina II	Losartán	4	
		Telmisartán	1	
		Valsartán	1	
	Antagonistas del calcio	Alfabloqueantes	Amlodipino	3
			Tamsulosina	1
Metformina			2	
Sitagliptina			1	
Antidiabéticos orales			Biguanidas	
	Inhibidores de la DPP-4			
Ansiolíticos	Benzodiazepinas	Glimepirida	1	
		Clonazepam	1	
Analgésicos		Lorazepam	1	
		Tramadol	1	
Antianginosos		Ibravadina	1	
Antimaniacos		Litio	1	
Inotrópicos		Digoxina	1	
Parasimpaticomiméticos		Rivastigmina	1	

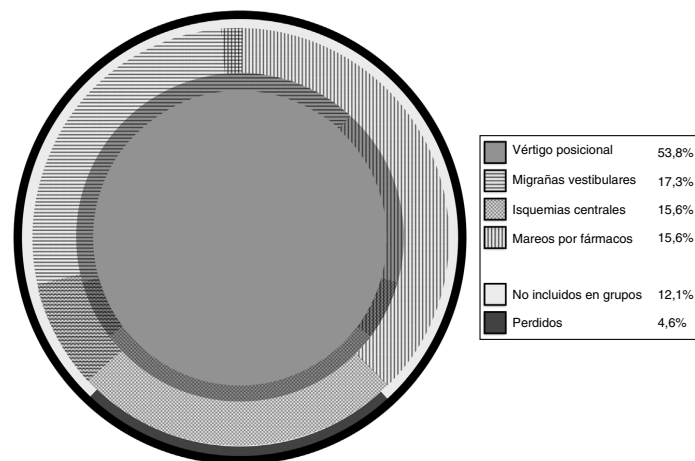


Figura 2 Representación de los cuatro grupos diagnósticos principales. El círculo representa al número total de pacientes y las diferentes áreas representadas dentro de él son proporcionales al número de pacientes en cada grupo. Obsérvese cómo el grupo de vértigo posicional abarca la mayoría de los diagnósticos, así como las superposiciones que se producen entre diferentes grupos y cómo la mayoría de los pacientes se encuentran incluidos en por lo menos uno de ellos.

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

farmacológicos que no deberían ser utilizados de forma rutinaria en estos casos<sup>15</sup>.

Un 26,9% de los pacientes dentro de nuestra categoría de vértigo posicional se encuadraron en la variante de «probable VPPB, resuelto espontáneamente», lo que supone un 14,4% de los pacientes atendidos, cifra estadísticamente similar a las aportadas por otros estudios<sup>18</sup>. La resolución espontánea del VPPB es reconocida por la sociedad Bárány como una variante de VPPB en sus criterios diagnósticos<sup>19</sup>. En un primer momento, los pacientes que presentaron este diagnóstico, según el algoritmo diagnóstico-terapéutico propuesto, debían ser derivados a atención hospitalaria para su valoración, dado que el diagnóstico diferencial de esta variante de VPPB puede ser complejo para personas no entrenadas en el diagnóstico del vértigo. Sin embargo, conforme fue avanzando el periodo de estudio y los médicos de atención primaria fueron adquiriendo experiencia en el manejo de estos pacientes, fueron capaces de reconocer este cuadro clínico y de realizar el diagnóstico por sí mismos, por lo que el proceso diagnóstico de estos casos fue simplificado a través de una entrevista clínica en atención primaria y una consulta telefónica con atención hospitalaria.

### Migraña vestibular

Un 17,3% de los pacientes fueron diagnosticados de migraña vestibular en sus dos formas aceptadas: migraña vestibular (66,7%) o migraña vestibular probable (30,0%)<sup>10</sup> o bien de una primera crisis de migraña vestibular (3,3%). La migraña vestibular es un diagnóstico emergente aceptado actualmente por la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello<sup>20</sup> que consiste, simplificada, en episodios recurrentes de síntomas vestibulares asociados, en al menos un 50% de las crisis, a cefaleas con criterios de migraña, cumpliéndose estos criterios de forma parcial en su forma probable.

En la práctica clínica, la migraña vestibular se trata con los mismos agentes profilácticos que se emplean para otras formas de migraña. Existen varios estudios que apoyan el uso de estos fármacos en la práctica clínica, aunque actualmente ninguno de ellos tiene un diseño adecuado para poder ser incluido en revisiones sistemáticas<sup>21</sup> y existe una gran variabilidad en su prescripción<sup>22</sup>. No obstante, la frecuencia de este diagnóstico es lo suficientemente elevada para justificar que en el ámbito de la atención primaria se valore la presencia de cefaleas en los pacientes con AE, así como la necesidad de un tratamiento sintomático de las mismas.

### Alteraciones del equilibrio e isquemia del sistema nervioso central

Dentro de este grupo se incluyeron tres diagnósticos diferentes: ictus que ocasionaban vértigos, AIT que originaban alteraciones del equilibrio y enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso.

El diagnóstico de ictus se efectuó en aquellos casos de síndrome vestibular agudo con una exploración clínica que, según la regla HINTS<sup>8</sup>, fuese sugerente de afectación del sistema nervioso central, tras el oportuno descarte de otros trastornos vestibulares más comunes

como neuritis vestibular o primeras crisis de VPPB, de migraña vestibular o de enfermedad de Ménière, observando lesiones isquémicas en sistema nervioso central en una resonancia magnética (RM). El diagnóstico de AIT se efectuó en pacientes que presentaban uno o varios episodios de vértigo, que no cumplieren criterios de VPPB, de migraña vestibular, de enfermedad de Ménière o de paroxismia vestibular y que presentasen una RM craneal normal según los criterios propuestos por Bronstein<sup>23</sup>. Finalmente, el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso se realizó según los hallazgos de las RM.

Los casos de ictus y de AIT fueron revisados retrospectivamente por el Servicio de Neurología, consultando las historias y las imágenes de los casos. En dicha revisión, en dos de los cinco ictus se confirmó el diagnóstico, en un caso se diagnosticó una epilepsia y en otro una descompensación de un ictus previo, quedando el quinto caso sin diagnosticar. Entre los ocho casos de AIT, en uno de ellos se confirmó este diagnóstico, en otro se realizó el diagnóstico de ictus y en los otros seis el diagnóstico resultó dudoso. Esta discrepancia diagnóstica entre otorrinolaringólogos y neurólogos es habitual.

En el caso de los ictus, en la mayoría de los casos, el diagnóstico es respaldado por una RM y la localización de la lesión debe ser congruente con las focalidades producidas. Sin embargo, la sensibilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico del ictus isquémico agudo oscila entre el 88 y el 100%, incluso empleando secuencias de difusión. La consecuente tasa de falsos negativos se puede deber precisamente a ictus causados por lesiones lacunares de pequeño tamaño situadas en el tronco del encéfalo<sup>24</sup>. Por este motivo, en el caso del vértigo aislado, las estructuras afectadas no siempre son detectadas en una prueba de imagen.

La discrepancia diagnóstica en el caso de los AIT surge de los textos de neurología, donde se expone que el vértigo aislado, con o sin náuseas y vómitos, no debe considerarse como expresión de AIT debido a que estos síntomas son habitualmente expresión de otra enfermedad<sup>25</sup>. Esta posición es lógica y comprensible debido a que en un escenario en el que se considerase a cualquier vértigo aislado como accidente vascular cerebral, se aumentaría de forma desproporcionada los códigos ictus activados. Sin embargo, es evidente que, frente a un episodio de vértigo aislado, el valor predictivo positivo de accidente vascular cerebral aumenta si se realiza un adecuado descarte de VPPB, neuritis vestibular, migraña vestibular y enfermedad de Ménière por personal entrenado.

Existen dos motivos más para considerar a estos pacientes dentro del grupo de AE atribuidas a isquemia del sistema nervioso central. En primer lugar, el número medio de factores de riesgo cardiovascular que presentaban (considerando hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica previa y arteriopatía periférica) fue significativamente superior al del resto de la población (2,9 vs. 1,8; prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes  $p = 0,001$ ). En segundo lugar, aunque el Servicio de Neurología no creyó posibles los diagnósticos de ictus o de AIT en algunos casos, no pudo ofrecer diagnósticos mejores, lo que tal vez se debió a que realizó una valoración retrospectiva. En

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. Acta Otorrinolaringol Esp. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>



cualquier caso, independientemente del enfoque diagnóstico que se realice entre estas dos especialidades, nuestros datos muestran que existe un prototipo de paciente que presenta un mayor número de factores de riesgo cardiovascular, significativamente superior al del resto de la población, que sufre vértigos y que estos vértigos no pueden ser explicados mejor por ninguna otra condición patológica. Este grupo es especialmente importante porque la probabilidad de sufrir un accidente vascular cerebral es superior durante el año tras sufrir una crisis vertiginosa<sup>26</sup> y es probable que en este grupo dicha probabilidad sea aún mayor y que sea susceptible de actividades preventivas que pueden adoptarse en atención primaria.

Finalmente, dentro del grupo de AE atribuidas a isquemia del sistema nervioso central, se decidió incluir la enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso. Los pacientes que conformaron esta categoría consistían principalmente en sujetos que presentaban inestabilidad de la marcha de insustauración insidiosa y que habían consultado por la misma a lo largo del periodo de recogida de datos. Esta condición se asocia con un mayor riesgo vascular y se ha descrito que puede beneficiarse de la antiagregación plaquetaria<sup>27</sup>. El número de factores de riesgo cardiovascular detectado en estos pacientes fue significativamente superior al del resto de la población (1,8 vs. 2,8; prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes  $p = 0,043$ ). Combinar a los pacientes con AE atribuidas a accidentes vasculares cerebrales y a enfermedad cerebrovascular de pequeño vaso permite crear un grupo numeroso, que supone un 15,6% de la población, que se beneficiaría de las mismas medidas terapéuticas y, además, aumentaría la atención del colectivo médico hacia el riesgo vascular que sufren las personas con AE.

#### Mareo medicamentoso e hipotensión ortostática

El cuarto grupo se construyó a partir de los pacientes que fueron diagnosticados de mareo medicamentoso y de hipotensión ortostática. La diferencia entre ambas categorías fue que, mientras que el mareo medicamentoso no presentaba relación con la posición, en la hipotensión ortostática los síntomas tendían a ocurrir con la adopción de la bipedestación desde la sedestación y con la adopción de la sedestación desde el decúbito, mejorando en el decúbito. No todos los casos de hipotensión ortostática se asociaron a una toma de medicamentos, pero en un 74% de ellos sí se detectó algún fármaco que pudiera estar causándola o agravándola.

Según la [tabla 3](#) los fármacos que se registraron más frecuentemente como causantes de AE fueron los antihipertensivos. Esto no quiere decir que el porcentaje de efectos secundarios que presentan estos fármacos sea superior al de otros grupos de medicamentos; este dato no se puede calcular debido a que no se dispuso de los datos sobre consumo de antihipertensivos en la población. No obstante, sí permite orientar al clínico acerca de que la incidencia de AE por antihipertensivos en la población general es elevada, suponiendo un 88,9% de este grupo y un 13,9% de la población general que consulta por AE.

#### Importancia de los resultados obtenidos en la práctica clínica

Tradicionalmente, la formación de los médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria en AE está basada en la incidencia de patologías que se detectan en una consulta de Otorrinolaringología. Sin embargo, este enfoque no es adecuado atendiendo a los resultados presentados en este estudio. Entidades muy conocidas, como la neuritis vestibular, son infrecuentes en la población que consulta en atención primaria mientras que otras, como la enfermedad de Ménière o la controvertida patología cervical, no obtuvieron representación en esta muestra.

Un enfoque del tema, atendiendo a la incidencia de las diferentes enfermedades diagnosticadas en nuestro medio, debería incluir principalmente formación en el diagnóstico y el tratamiento del VPPB de tipo conductolítico del conducto semicircular posterior para después incidir, en los pacientes que consultan en atención primaria por AE, en la importancia de la cefalea, de los factores de riesgo cardiovascular y de los efectos secundarios medicamentosos, especialmente de los antihipertensivos.

El abordaje que requieren todos estos trastornos, que supusieron un 87,9% de las consultas realizadas, difiere del que se realiza tradicionalmente en nuestro medio y requeriría de realización de maniobras para el tratamiento del VPPB, de tratamiento profiláctico de las cefaleas, de control de los factores de riesgo cardiovascular y de revisiones críticas del tratamiento habitual en estos pacientes, no siendo necesaria la prescripción de sedantes vestibulares en la mayoría de los casos.

#### Conclusión

La incidencia de las AE en atención primaria es del 2,2%. El 87,9% de ellas es debido a vértigos posicionales, migrañas vestibulares, alteraciones isquémicas del sistema nervioso central o a efectos secundarios de medicamentos y requiere un abordaje en el que se incluya formación en el diagnóstico y tratamiento del vértigo posicional paroxístico benigno, la cefalea, los factores de riesgo cardiovascular y de farmacología, no siendo necesario prescribir sedantes vestibulares en la mayoría de los casos.

#### Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

#### Agradecimientos

A doña Eloísa Robles-Urbano por su trabajo y tiempo personal dedicado a la citación de los pacientes del estudio.

#### Referencias

1. Neuhauser HK. The epidemiology of dizziness and vertigo. *Handb Clin Neurol*. 2016;137:67–82.
2. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract*. 1998;48:1131–5.

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>

3. Kruschinski C, Kersting M, Breull A, Kochen MM, Koschack J, Hummers-Pradier E. [Frequency of dizziness-related diagnoses and prescriptions in a general practice database]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2008;102:313–9.
4. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology.* 2005;65:898–904.
5. Hülse R, Biesdorf A, Hörmann K, Stuck B, Erhart M, Hülse M, et al. Peripheral Vestibular Disorders: an epidemiologic survey in 70 million individuals. *Otol Neurotol.* 2019;40:88–95.
6. Garrigues HP, Andres C, Arbaizar A, Cerdan C, Meneu V, Oltra JA, et al. Epidemiological aspects of vertigo in the general population of the Autonomic Region of Valencia. Spain *Acta Otolaryngol.* 2008;128:43–7.
7. Guerra-Jiménez G, Arenas Rodríguez A, Falcón González JC, Pérez Plasencia D, Ramos Macías Á. Epidemiology of vestibular disorders in the otoneurology unit. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68:317–22.
8. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh YH, Newman-Toker DE. HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome Three-Step Bedside Oculomotor Examination More Sensitive Than Early MRI Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke.* 2009;40:3504–10.
9. Bisdorff AR, Staab JP, Newman-Toker DE. Overview of the International Classification of Vestibular Disorders. *Neurol Clin.* 2015;33(vii):541–50.
10. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2012;22:167–72.
11. Pagnini P, Nuti D, Vannucchi P. Benign paroxysmal vertigo of the horizontal canal. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1989;51:161–70.
12. McClure JA. Horizontal canal BPV. *J Otolaryngol.* 1985;14:30–5.
13. Dix MR, Hallpike CS. The pathology, symptomatology and diagnosis of certain common disorders of the vestibular system. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1952;61:987–1016.
14. Domínguez-Durán E, Domènech-Vadillo E, Álvarez-Morujó de Sande MG, González-Aguado R, Guerra-Jiménez G, Ramos Macías Á, et al. Analysis of risk factors influencing the outcome of the Epley maneuver. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;10:3567–76, <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-017-4674-9>.
15. Bhattacharyya N, Gubbels SP, Schwartz SR, Edlow J.A., El-Kashlan H, Fife T, et al. Clinical Practice Guideline: Benign Paroxysmal Positional Vertigo (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156:S1–47.
16. Epley JM. The canalith repositioning procedure: for treatment of benign paroxysmal positional vertigo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;107:399–404.
17. Lempert T, Tiel-Wilck K. A positional maneuver for treatment of horizontal-canal benign positional vertigo. *Laryngoscope.* 1996;106:476–8.
18. Álvarez-Morujó de Sande MG, González-Aguado R, Guerra-Jiménez G, Domènech-Vadillo E, Galera-Ruiz H, Figuerola-Massana E, et al. Probable benign paroxysmal positional vertigo, spontaneously resolved: incidence in medical practice, patients' characteristics and the natural course. *J Otol.* 2019;14:111–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.joto.2019.04.002>.
19. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T, Fife T, Imai T, Nuti D, et al. Benign paroxysmal positional vertigo: Diagnostic criteria. *J Vestib Res.* 2015;25:105–17.
20. Espinosa-Sánchez JM, López-Escámez JA. Vestibular migraine: an emerging diagnosis. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013;64:387–8.
21. Maldonado Fernández M, Birdi JS, Irving GJ, Murdin L, Kivekäs I, Strupp M. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD010600, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010600.pub2>.
22. Domínguez-Durán E, Baños-López P, Martín-Castillo E, Galera-Ruiz H. Concordancia interevaluador en la elección de tratamiento profiláctico para la migraña vestibular y papel de un algoritmo asistido para la elección de dicho tratamiento. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.otorri.2019.04.002>.
23. Bronstein A, Lempert T. Recurrent vertigo and dizziness. En: Bronstein A, Lempert T, editores. *Dizziness: a practical approach to diagnosis and management.* Cambridge UK: Cambridge University Press; 2009. p. 70–106.
24. Munuera del Cerro J, Rovirra Cañellas A. Neuroradiología en en AIT. En: Montaner J, editor. *Ataque isquémico transitorio.* Barcelona, España: Marge Medica Books; 2009. p. 105–22.
25. Arboix Damunt A. Definiciones del AIT, clasificación y manifestaciones clínicas. En: Montaner J, editor. *Ataque isquémico transitorio.* Barcelona, España: Marge Medica Books; 2009. p. 43–56.
26. Mármol-Szombathy I, Domínguez-Durán E, Calero-Ramos L, Sánchez-Gómez S. Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:1709–13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-4988-2>.
27. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks F.E.H., Meschia JF, et al. CNS small vessel disease: a clinical review. *Neurology.* 2019;92:1146–56.

Cómo citar este artículo: Domínguez-Durán E, et al. Epidemiología de los trastornos del equilibrio en atención primaria. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.12.006>



### **Artículo 3: Balance disorders as potential confounders associated with an increased risk of acute cerebrovascular accidents**





## Balance disorders as potential confounders associated with an increased risk of acute cerebrovascular accidents

Emilio Domínguez-Durán<sup>1</sup> · Irene Mármol-Szombathy<sup>1,2</sup> · María José López-Urbano<sup>3</sup> · Ana Palomo-Sánchez<sup>3</sup> · Fátima Alarcón-Balanza<sup>4</sup> · Estela Palmero-Olmo<sup>5</sup> · Ana Nogales-Nieves<sup>6</sup> · Pablo Otero-Aguilar<sup>7</sup> · Blas Poyatos-Poyatos<sup>6</sup> · Manuel Torres-Rodríguez<sup>8</sup> · María Teresa Manjón-Collado<sup>8</sup> · Beatriz Bullón-Fernández<sup>4</sup> · Manuela Campos-Holguín<sup>9</sup> · Feliciano Valle-Martín<sup>9</sup> · Patricia Medina-Moreno<sup>10</sup> · Antonio Mora-Quintero<sup>10</sup> · Serafín Sánchez-Gómez<sup>1</sup>

Received: 21 September 2020 / Accepted: 28 October 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

### Abstract

**Purpose** There is a higher risk of stroke after suffering from balance disorders (BDs) such as vertigo or dizziness. The causal relationship remains unclear due to the limited scope of the existing studies and the high prevalence of cardiovascular risk factors (CVRFs) in BD patients. The objective of this study is to clarify the role that BDs seem to have in the development of acute cerebrovascular accidents (ACAs).

**Methods** This is an observational prospective study. The CVRFs and demographic factors of a sample of our population were noted. Five clusters of patients were tracked over the course of 2 years to detect and diagnose BDs and ACAs. The causal relationships between the CVRFs, BDs and ACAs were analyzed in a univariate analysis. A logistic regression multivariate analysis was performed on those variables that reached statistical significance.

**Results** The sample included 7886 participants and 31 ACAs were recorded. CVRFs that reached statistical significance included age  $\geq 60$ , hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, ischemic heart disease, atrial fibrillation and previous ACAs. The relationship between BDs and ACAs always reached statistical significance, regardless of how the BD variable was defined. Five different multivariate analyses were performed, but in none of them did the BD variables significantly reduce the deviance and thus, they were not taken into account when building the final model.

**Conclusion** This study shows that BDs are probably confounders that are closely linked to other CVRFs and they are also useful red flags to identify patients at a higher risk of suffering from ACAs.

**Keywords** Vertigo · Dizziness · Stroke · Risk factors

✉ Emilio Domínguez-Durán  
emilio.dominguez.sspa@juntadeandalucia.es

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Sanitaria de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Avenida Doctor Fedriani 3, 41009 Sevilla, Spain

<sup>2</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, Spain

<sup>3</sup> Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla, Sevilla, Spain

<sup>4</sup> Centro de Salud “Pino Montano A”, Sevilla, Spain

<sup>5</sup> Distrito Sanitario de Atención Primaria “Sevilla Norte”, Sevilla, Spain

<sup>6</sup> Centro de Salud “Polígono Norte”, Sevilla, Spain

<sup>7</sup> Centro de Salud “Mercedes Navarro”, Sevilla, Spain

<sup>8</sup> Centro de Salud “El Mirador” San José de la Rinconada, Sevilla, Spain

<sup>9</sup> Centro de Salud “Alamillo”, Sevilla, Spain

<sup>10</sup> Centro de Salud “Ronda Histórica”, Sevilla, Spain

## Introduction

Over the last few years, a growing number of studies have tried to explain the relationship between vertigo and acute cerebrovascular attacks (ACAs). The study by Lee et al. demonstrated that patients who were discharged from the emergency room with a diagnosis of vertigo or dizziness were twice as likely to suffer from a stroke or a cardiovascular event than those with other diagnoses [1]. Further studies have shown that these patients are seven times more likely to develop an ACA than the general population [2], with an absolute risk of 1.42% in the first year after the symptoms [3].

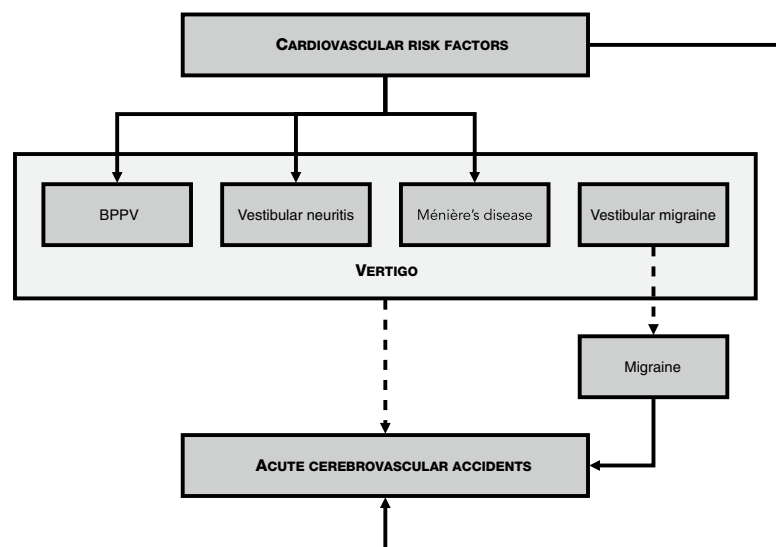
These studies may lead one to think that vertigo and dizziness are risk factors for developing ACAs; however, the associations that have been proven do not necessarily imply causality. A causal relationship seems less likely when one takes into account that the most of the diseases that cause balance disorders (BDs) have been linked to the presence of well-known cardiovascular risk factors (CVRFs). With this in mind, it has been hypothesized that benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is caused by damage in the otolith organs that could be caused by changes to the inner ear microcirculation caused by the CVRFs. This hypothesis is controversial: traditionally, CVRFs such as hypertension [4], elevated blood lipids [4] and diabetes mellitus [5] have been linked to the development of BPPV, but a recent cross-sectional case-matched case-control study [6] found no such association and claimed that previous findings could be due to

sampling biases. Another very common cause of vertigo, vestibular neuritis, can be caused by viral inflammation or labyrinthine ischemia and similarly, a higher prevalence of CVRFs has been found in hospitalized patients diagnosed of vestibular neuritis than in the general population [7]. If one looks at Ménière's disease, a recent study has shown that the more CVRFs a patient has, the more likely it is that they will have suffered from an episode of vertigo in the last 6 months [8]. Lastly, vestibular migraine, a common cause of episodic vertigo, was only recently identified and so far, there are no studies linking this disease to CVRFs; however, suffering from a migraine increases the risk of developing a stroke [9] and, according to the International Classification of Headache Disorders, vestibular migraine may be related to migraine [10]. The relationships between CVRFs, the causes of vertigo and ACAs are shown in Fig. 1.

The relationships described above form a complex web of causes and effects in which it is difficult to pinpoint the real role of BDs in the development of ACAs. On the one hand, some studies claim that BDs cause ACAs, i.e., they are a risk factor. On the other hand, it is important to note that the relationship between CVRFs and BDs could mean that these studies missed a possible confounding effect, i.e., BDs are simply a risk indicator and they act as confounders.

Thus, this study has been carried out to determine whether vertigo is a risk factor for the development of ACAs independent of other well-known CVRFs or whether it is simply a risk indicator that shows a higher risk of suffering from ACAs that is dependent on CVRFs.

**Fig. 1** Relationship between CVRFs, causes of vertigo and ACAs. Unbroken lines represent proven associations; dashed lines represent hypothesized associations



## Hypothesis

Suffering from balance or vestibular disorders other than those caused by an acute cerebrovascular accident is a risk factor for developing an ischemic acute cerebrovascular accident independent of other known risk factors.

## Materials and methods

### Population selection and recruitment and diagnosis of patients

An observational prospective study was designed to test the previous hypothesis. Everyone legally registered as residing in our area has access to the Public Health System. In this system, anyone over the age of 14 is assigned to a cluster based on their home address. Each cluster has between 1500 and 2000 patients. A primary care physician (PCP) is assigned to each cluster. PCPs are responsible for providing the first line of non-emergency healthcare to patients in their clusters. In this study, non-probabilistic cluster sampling was used and all the patients in the clusters of five volunteer PCPs were recruited. The participants' gender and age at the beginning of the study were recorded, and a note was made if they had been previously diagnosed with one of the following CVRFs: arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, ischemic heart disease, atrial fibrillation, previous ACA, peripheral arterial disease, tobacco consumption and the use of antiplatelet agents.

All patients who attended an appointment with their PCP and whose main reason for visiting the PCP was any type of balance or vestibular disorder (vertigo, instability or dizziness) were studied and the disease that caused their symptoms was diagnosed. They were included in the study if their disease started or caused symptoms between 15th October 2017 and 14th October 2019. The PCPs had previously received training on the diagnosis of the most common balance disorders: BPPV, orthostatic hypotension and the side effects of frequently prescribed drugs. Patients who could not be diagnosed by their PCP were studied at the Neurotology Unit of the referral hospital. The criteria used to make the diagnoses were those proposed by the Bárány Society. The smoking habits of all patients were recorded. The data collection process was finished on 15th March 2020.

An "event" was defined as the development of any kind of ACA [stroke or transient ischemic accident (TIA)] in any subject of the population between 15th October 2017 and 14th October 2019. All events were detected and recorded. Finally, on 15th March 2020, 6 months after the end of the inclusion period, any possible missed cases of ACAs in our population were searched for in the national databases and added to our data.

## The definition of the "balance disorder" variable

Balance disorders are a heterogeneous group of pathologies, which can be caused by the malfunction of different organs such as the inner ear, the brain stem or the cardiovascular system. Defining the "balance disorder" variable in cases where the pathology that caused the symptoms was known made it possible to define the variable in several ways using different criteria. Therefore, not only one, but five definitions of BDs were created and each of them was used to study the possible link between BDs and the development of ACAs. These five definitions are as follows:

- Definition #1: According to this definition, only patients suffering from BPPV in any of the variants accepted by the Bárány Society [11] were considered to have a BD.
- Definition #2: According to this definition, only patients suffering from inner ear diseases which caused vertigo would be considered to have a BD. This definition, therefore, adds all those patients suffering from vestibular neuritis and Ménière's disease to the group formed by the use of definition 1. Ménière's disease was diagnosed using the criteria proposed by the Bárány society [12].
- Definition #3: According to this definition, all patients suffering from any kind of vertigo would be considered to have a BD. This definition adds those patients suffering from vestibular migraine, probable vestibular migraine or the first episodes of vestibular migraine to the group formed by the use of definition 2, but also other less common causes of vertigo, such as central positioning vertigo, vestibular paroxysmia, demyelinating disease or vertigo of unknown origin were included. Vestibular migraine and vestibular paroxysmia were diagnosed using the criteria proposed by the Bárány society [13, 14].
- Definition #4: According to this definition, all patients suffering from any kind of vertigo, unsteadiness or dizziness that appeared or where the severity of these symptoms increased during the study period would be considered to have a BD, except for those symptoms caused by a stroke, a TIA, orthostatic hypotension or the side effects of any medication.
- Definition #5: Any kind of vertigo, unsteadiness or dizziness would be considered to be BD regardless of its cause, except for those caused by a stroke or a TIA. This definition adds those patients suffering from orthostatic hypotension or the side effects of medication to the group formed by the use of definition 4.

After describing these definitions, it must be emphasized that the previous groups are not mutually exclusive. These groups were defined in this way for two reasons. First, because the diseases that cause episodic vestibular syndrome

can be difficult to differentiate. Second, because BPPV, vestibular migraine, and Ménière's disease have a high degree of clinical overlap [15–17]. Based on the above definitions, some examples are given. A patient with BPPV is considered positive in all the previous definitions, regardless of whether they present comorbidity with Ménière's disease or vestibular migraine. A patient with Ménière's disease who does not suffer from BPPV, is considered positive in definitions #2 to #5. A patient with vestibular migraine, who does not fulfill criteria for BPPV or Ménière's disease, is considered positive in definitions #3 to #5.

It is also important to note that ACAs that caused BD as a symptom were coded as events, with all the BD variables coded as negative. Furthermore, if a patient developed any kind of BD after having suffered from an event during the study period, those BD variables would also be classed as negative because a predictive cause-and-effect relationship was being looked for.

### Statistical analysis

The association between the well-known CVRFs and ACAs was examined using the Fisher's exact test. When the  $p$  value of a test was less than 0.05, the corresponding well-known CVRF was considered to be a part of the multivariate model. The use of antiplatelet agents was only taken into account as a potential protective factor, not as a risk factor. A multivariate logistic regression model, called "#0" was built using only the well-known CVRFs. The association between the variables generated by the five definitions of BD and the development of ACAs was also examined using the Fisher's exact test. When any of these associations was shown to be significant, a multivariate logistic regression model to predict the development of an ACA was built in which both the proven significant well-known CVRF and the BD variable were included.

The logistic regression models were built using a method of forward stepwise selection with entry testing based on the significance of the score statistic, and removal testing based on the probability of a likelihood-ratio statistic based on the maximum partial likelihood estimates. In cases where BD variables were excluded as a significant part of the model, the association between them and the chosen CVRF was examined.

### Ethical considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of our hospital area. The data were stored and managed in accordance with the current Data Protection Act. Informed consent was obtained from the patients participating in the study who suffered from a BD.

## Results

The initial sample of participants included 7886 people in the clusters of five PCPs. 46.0% of our sample was male and the sample had a mean age of 49.3 years and a median age of 49 age (cf. Fig. 2). According to definition #1 of BD, 134 patients had a form of BD during the study period; according to definition #2, 134 had a form of BD; according to definition #3, 173 had a BD; according to definition #4, 208 had a BD and according to definition #5, 248 had a BD.

During the follow-up period, 31 ACAs were recorded: 13 strokes and 18 TIAs. The annual incidence of ACAs was statistically similar to that reported in the Spanish population [18] but although the number of strokes was similar to the expected figure, the number of TIAs was higher than expected. 2 of the 13 strokes and 8 of the 18 TIAs reported vertigo as one of the main symptoms and they were considered events, not BDs, from a statistical point of view.

Six of the patients that had a BD developed an event; these included three strokes and three TIAs. The period between the BD and the event ranged from 25 to 141 days, with a median period of 73 days. Figure 3 shows the time-to-event graph and Table 1 summarizes these cases. Two of the ACA patients developed a BD after the event, one stroke and one TIA. These BDs were diagnosed as BPPV and appeared 134 and 105 days after the event, respectively.

Next, the relationship between having had an event during the study period and the well-known CVRFs was analyzed. The results of this statistical analysis are shown in Table 2. The risk factors that did not reach statistical significance were not taken into account when building the multivariate models. The risk factors that were discarded included gender, peripheral arterial disease and tobacco consumption. The use of antiplatelet agents turned out to be a risk factor and thus it was not taken into account when building the multivariate models. The association of the BD variants with the development of ACA reached statistical significance regardless of the definition used for these variables. The raw odds ratios can be seen in Table 2 and the absolute risk of developing an ACA can be found in Table 3. Therefore, five multivariate models were created, with each one using one of the BD variables that had been designed previously.

During the creation of the multivariate logistic regression models, a first model, called #0, was built using only the well-known CVRFs. Forward stepwise selection resulted in diabetes mellitus and atrial fibrillation being discarded as variables that significantly helped to predict the development of an ACA. Therefore, the model was

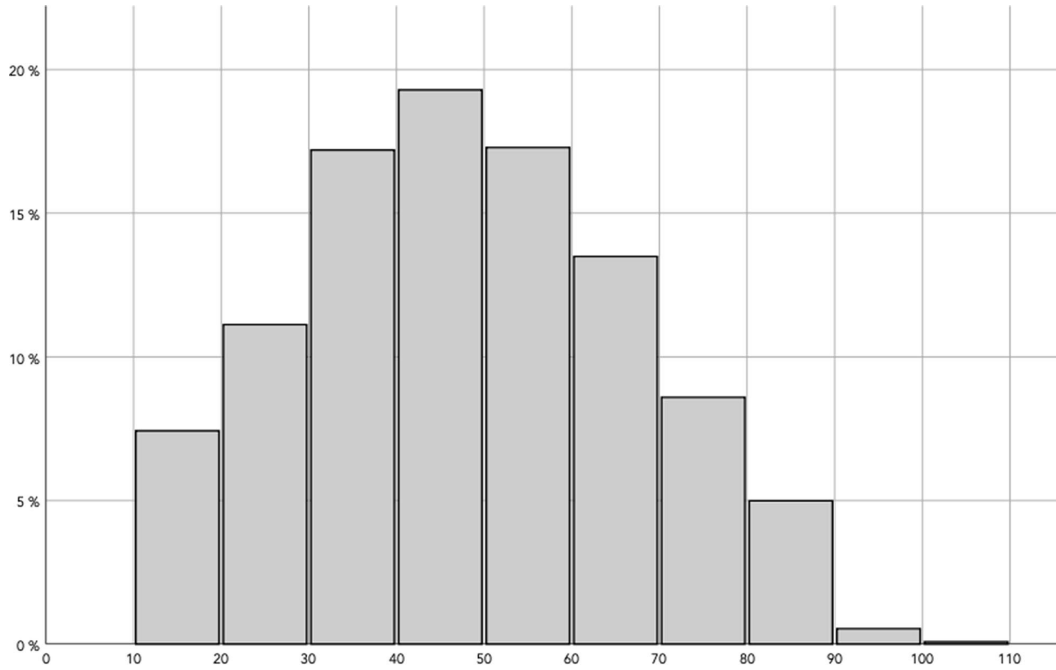


Fig. 2 Histogram showing the age distribution of our sample

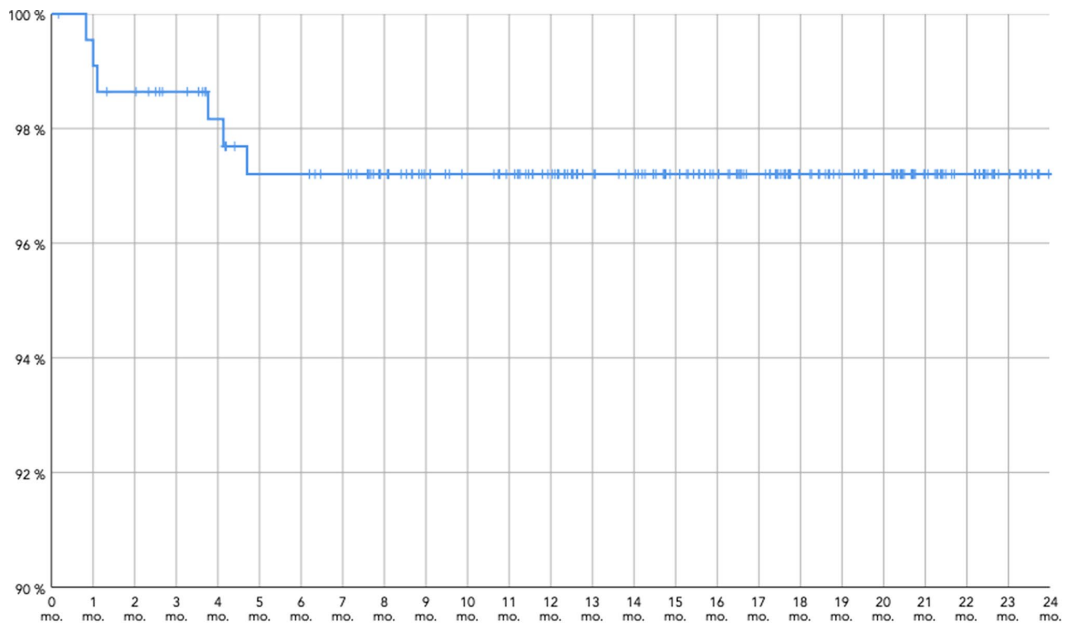


Fig. 3 Kaplan-Meier graph showing the interval between patients' having a BD according to definition #5 and their suffering from an ACA. The events seem to cluster around day 30 and day 120 after the onset of balance symptoms

**Table 1** Description of the BD cases that were followed by an ACA

BD diagnosis	Definitions of BD in which it was considered positive	Type of ACA	Time to event (days)
BPPV	Definitions	Stroke located in the left pons	30
Canalolithiasis of the left posterior canal	#1 #2 #3 #4 #5		
BPPV	Definitions	Stroke of the middle cerebral artery	124
Canalolithiasis of the left posterior canal	#1 #2 #3 #4 #5		
BPPV	Definitions	TIA without balance symptoms	141
Canalolithiasis of the right posterior canal	#1 #2 #3 #4 #5		
Vestibular migraine	Definitions	Stroke located in the corona radiata	25
	#3 #4 #5		
Probable vestibular migraine	Definitions	TIA with balance symptoms	113
	#3 #4 #5		
Orthostatic hypotension	Definition #5	TIA without balance symptoms	33

**Table 2** Factors associated with the development of an ACA. The prevalence of each factor is shown as a percentage for both the population that suffered from an ACA and those that did not. The raw odds ratio (OR) calculated for each factor is shown. The *p* value obtained in the Fisher's exact test was calculated and if it was significant, the corresponding factor would be included in the multivariate model. The use of antiplatelet agents was not considered as it seemed to act as a risk factor

Factor	Prevalence in the non-ACA population (%)	Prevalence in the ACA population (%)	Raw OR	<i>p</i> value	Included in the model
Well-known risk factors and protective factors					
Gender (male)	46.2	35.5	0.64	0.156	No
Age ≥ 60	27.4	90.3	24.69	<0.001	Yes
Arterial hypertension	21.2	74.2	10.68	<0.001	Yes
Diabetes mellitus	9.9	35.5	5.03	<0.001	Yes
Dyslipidemia	14.6	61.3	9.23	<0.001	Yes
Ischemic heart disease	2.7	25.8	12.72	<0.001	Yes
Atrial fibrillation	3.2	16.1	5.90	0.003	Yes
Previous ACA	0.5	32.3	100.61	<0.001	Yes
Peripheral arterial disease	1.4	6.5	4.95	0.069	No
Tobacco consumption	27.8	37.1	1.67	0.183	No
Use of antiplatelet agents	9.5	60.9	14.77	<0.001	No
Balance disorder variables					
Balance disorders according to definition #1	1.6	9.7	6.42	0.015	Yes
Balance disorders according to definition #2	1.7	9.7	6.32	0.015	Yes
Balance disorders according to definition #3	2.1	16.1	8.80	0.001	Yes
Balance disorders according to definition #4	2.6	16.1	7.25	0.001	Yes
Balance disorders according to definition #5	3.1	19.4	7.55	<0.001	Yes

determined after five steps. When each of the BD variables were included in their respective model, called #1 to #5, the deviances did not decrease significantly in any of them and, consequently, the resulting models were similar to model #0. The  $\beta$  coefficients of the risk factors that were ultimately included in the model and the constant term ( $\alpha$ ) are displayed in Table 4.

Finally, the relationship between the BD variables and the significant CVRFs was analyzed. All CVRFs were

significantly linked to a higher prevalence of BDs, except for atrial fibrillation and the variables BD#1, BD#2 and BD#3. The *p* values of the Fisher's exact test for each of the associations can be seen in Table 5.



**Table 3** Absolute risks of suffering from an event in a given year

Group	Absolute risk of event (%)
General population	0.25
Population suffering from BD according to definition #1	3.06
Population suffering from BD according to definition #2	3.03
Population suffering from BD according to definition #3	3.97
Population suffering from BD according to definition #4	3.27
Population suffering from BD according to definition #5	3.28

The percentages for the general population were calculated using the number of ACAs registered during the first year of the study. The percentages for the population who suffered from BDs were calculated using only the sample who suffered from balance symptoms during this first year

**Table 4** Values obtained by the logistic regression model

Deviance	279.32
Cox and Snell $R^2$	0.016
Nagelkerke $R^2$	0.316
Constant term ( $\alpha$ )	- 8.03
Age $\geq 60$	1.87
Arterial hypertension	0.88
Diabetes mellitus	No
Dyslipidemia	1.30
Ischemic heart disease	1.26
Atrial fibrillation	No
Previous ACA	3.56
Balance disorder	No

Cox and Snell and Nagelkerke  $R^2$  values and the  $\alpha$  constant and the  $\beta$  coefficients of the risk factors that were included in the final analysis are shown. Diabetes mellitus and atrial fibrillation did not significantly reduce the deviance and were excluded from the final model. None of the balance disorder variables built for this study were included in the final model

## Discussion

### Balance disorders as potential confounding variables in the development of acute cerebrovascular accidents

The BDs do not appear to be independent risk factors for the development of ACAs, but rather they are probably

confounders. This is supported by the fact that significant associations were always found between BDs and ACAs, but the BD variables did not enter the multivariate model because they did not decrease their deviance significantly. These associations obtained raw odds ratio values between 6.32 and 8.80. These values can be considered statistically similar to those previously reported [1, 2] according to the majority of the definitions of BDs [1, 2]. Although these ORs seem high, we must emphasize that they are relative values and, when evaluating their magnitude, one has to take into account the absolute risks, which are shown in Table 3. The absolute risks in groups #1 and #2 were statistically similar to those reported by Kerber et al. in an emergency department [3]. Groups #1 and #2 were made up of the most symptomatic patients, who are supposed to visit these departments. However, groups #3, #4 and #5 presented significantly higher risks and this was attributed to the fact that these groups included patients with milder symptoms who can be diagnosed in non-emergency departments.

Table 5 shows very low  $p$  values for the associations between BDs and CVRFs. These strong associations indicate that the higher prevalence of ACAs in those who suffer from BDs is presumably due to the increased number of CVRFs. However, this finding cannot rule out the possibility that BDs are risk factors (in that case, diabetes mellitus and atrial fibrillation, variables that were not included in the final model, and well-defined CVRFs should be discarded too), but it certainly casts doubt on this idea. In any case, BDs are still useful red flags to identify those patients at an increased risk of ACAs.

### A practical approach to defining balance disorders

One of the main difficulties that was considered when planning the study was how to define the BDs. All the patients who suffered from any BD were diagnosed, but since the number of resulting pathologies was too large, the decision was made to group the pathologies according to the definitions that were described previously.

The differential diagnosis of the pathologies behind BDs is difficult. It requires skills in clinical interviewing and exploration techniques, an awareness of how to order diagnostic tests rationally, training and personal experience. Feasibly, we could have analyzed the relationship between each pathology and the development of ACAs, but we believe that this would have just become too theoretical and would not have been interesting on a practical level for the majority of physicians. For this reason, we created the present five diagnostic groups, which are easy to understand by non-expert professionals.

The first definition of BD only includes cases of BPPV, which is the most frequent cause of vertigo and is easily

**Table 5** *p* Values from the Fisher's test of the associations between the BD variables and the significant well-known CVRFs

Balance disorder	Age ≥ 60	Arterial hypertension	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Ischemic heart disease	Atrial fibrillation	Previous ACA
Definition #1	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	30 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	993 × 10 <sup>-6</sup>	<b>0.418</b>	120 × 10 <sup>-6</sup>
Definition #2	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	41 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	1124 × 10 <sup>-6</sup>	<b>0.260</b>	130 × 10 <sup>-6</sup>
Definition #3	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	822 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	282 × 10 <sup>-6</sup>	<b>0.320</b>	< 10 <sup>-6</sup>
Definition #4	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	311 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	56 × 10 <sup>-6</sup>	1029 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>
Definition #5	< 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	4 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>	49 × 10 <sup>-6</sup>	998 × 10 <sup>-6</sup>	< 10 <sup>-6</sup>

Associations that were not statistically significant are marked in Bold. Using the Bonferroni correction, the *p* value for statistical significance was calculated to be 0.05/35 ≈ 1429 × 10<sup>-6</sup>

recognizable. The second and third definitions add to the previous group all those patients who report suffering from vertigo, a symptom that is usually severe enough to be the main reason for visiting the doctor. In the fourth definition, patients with instability or dizziness are added, many of whom were diagnosed with white matter cerebrovascular disease, which is a risk factor for the development of ACAs [19]. Finally, the fifth definition includes any patient who reports any kind of symptoms related to balance, including orthostatic hypotension and the side effects of medication. This last definition, though imprecise, is the most practical of all for unexperienced professionals since it only requires symptoms and not diagnoses.

### Limitations of the model

The main limitation of the model presented is the way in which the groups were organized. When a cohort study is carried out, normally all the suspected risk factors must be present at baseline so that each individual can be assigned to a group. In our case, we started with just one group and those who requested medical attention for their BD were placed in a second group. For this reason, we prefer to describe this study as an “observational prospective” one and avoid the term “cohort”. This makes it more difficult to study the association between BDs and ACAs for two different reasons. First, it cannot take into account patients that developed BDs during the inclusion period and an event after it. Only one patient was in this group, who developed a stroke 9 months after reporting suffering from unsteadiness, which was thought to have been caused by a previous uncompensated vestibular injury. Second, in our study, patients who developed an event during the inclusion period but had suffered from BD before this inclusion period were not recorded as BD positive. If one looks at these cases, one can see that 14 of the 25 patients who developed an event but were not included in any of the BD groups had suffered from or reported BD symptoms in the past, but they had not been formally diagnosed. This is a significant number of

people who could have suffered from anything from “innocent” BPPV to sentinel TIA.

In our sample, some well-known CVRFs did not show a statistically significant association with the development of events. Of these, the one that was the most surprising for us was tobacco consumption. In our model, smoking was defined as a dichotomous variable, which was considered positive when the patient's total consumption was greater than or equal to 1 pack-year. Another possible explanation as to why no association was found is that the probability of making a type II error increases when analyzing the association of events with so many variables and in this case, this may have happened with the variable of tobacco consumption.

In our population, the use of antiplatelet agents was associated with a higher risk for the development of an ACA. This finding should not be interpreted as that antiplatelet drugs are a risk factor for the development of ACA, but rather reflects that people who take antiplatelet drugs are those who are already at high risk of suffering an event. The study of bivariate correlations of the independent variables of our model showed a significant association between the presence of any of the CVRFs and the use of antiplatelet drugs, which supports this hypothesis.

### Possible biases that may have affected the odds ratio value

Two possible biases which could have influenced the odds ratios value were detected: the fact that patients with well-known CVRFs visited their PCP more frequently and potentially an estimate of the number of patients presenting BD greater than usual. First, patients who are just diagnosed with CVRFs are more likely to visit their PCPs periodically and therefore, these PCPs will detect BDs more frequently in patients that already had an increased risk for ACAs and thus increasing the odds ratios. Second, an estimate of the number of patients presenting BD greater than usual could have been caused by the fact that PCPs were taught to identify any symptom related to BD

during the study period. This could explain why the number of TIAs in our sample was higher than expected, as was the proportion of TIAs with BD symptoms. One possible explanation is that the real incidence of TIAs in our population might be higher than the one that our sample was compared with because it is difficult to detect very short TIAs since patients suffering from them seldom seek medical attention [18]. In the medical literature, there is an ongoing debate [20] as to whether an isolated episode of vertigo can be regarded as a TIA [21] or not [22]. This may lead to doctors' underdiagnosing TIAs presenting with isolated episodes of vertigo. In any case, diagnosing TIAs that presented with isolated or recurrent vertigo increased the proportion of patients that were labeled as events without previous BDs and this could have lowered the BD odds ratios.

## Conclusion

This study can neither prove nor refute the idea that balance disorders are a cardiovascular risk factor for acute cerebrovascular accidents independently of other well-known risk factors, but it suggests that they are confounders that are closely associated to other risk factors as well as useful red flags to identify patients at a higher risk of an acute cerebrovascular accident in the next few months.

**Acknowledgments** This study was made possible by the help of many researchers and coworkers. We would especially like to thank Dr. Ivanna Espinoza-Visval and Dr. José Luis Hernández-Galán and Dr. María Ruiz-de Arcos, as well as Mr. Efrén Ramos-Calero and Ms. Eloisa Robles-Urbano for their help and support.

**Funding** This study was not funded.

## Compliance with ethical standard

**Conflict of interest** None of the authors had a conflict of interest in relation with the study.

**Research involving human/animal participants** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

**Consent for publication** All the authors give their consent for the publication of this manuscript. The data used for the publication of this manuscript will be available according to the local legislation of Data Protection. This study did not use customized software.

## References

1. Lee C-C, Ho H-C, Su Y-C et al (2012) Increased risk of vascular events in emergency room patients discharged home with diagnosis of dizziness or vertigo: a 3-year follow-up study. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035923>
2. Mármol-Szombathy I, Domínguez-Durán E, Calero-Ramos L, Sánchez-Gómez S (2018) Identification of dizzy patients who will develop an acute cerebrovascular syndrome: a descriptive study among emergency department patients. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-4988-2>
3. Kerber KA, Zahuranec DB, Brown DL et al (2014) Stroke risk after nonstroke emergency department dizziness presentations: a population-based cohort study. *Ann Neurol* 75:899–907. <https://doi.org/10.1002/ana.24172>
4. von Brevern M, Radtke A, Lezius F et al (2007) Epidemiology of benign paroxysmal positional vertigo: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78:710–715. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.100420>
5. Cohen HS, Kimball KT, Stewart MG (2004) Benign paroxysmal positional vertigo and comorbid conditions. *ORL J Oto Rhino Laryngol Relat Spec* 66:11–15. <https://doi.org/10.1159/000077227>
6. Singh JM, Corser WD, Monsell EM (2020) Cardiovascular risk factors and benign paroxysmal positional vertigo in community otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 162:283–289. <https://doi.org/10.1177/0194599820902116>
7. Oron Y, Shemesh S, Shushan S et al (2017) Cardiovascular risk factors among patients with vestibular neuritis. *Ann Otol Rhino Laryngol* 126:597–601. <https://doi.org/10.1177/0003489417718846>
8. Rego AR, Dias D, Pinto A et al (2019) The cardiovascular aspects of a Ménière's disease population—a pilot study. *J Otol* 14:51–56. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2019.01.004>
9. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L et al (2018) Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 360:k96. <https://doi.org/10.1136/bmj.k96>
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edn. *Cephalalgia* 38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
11. von Brevern M, Bertholon P, Brandt T et al (2015) Benign paroxysmal positional vertigo: diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat* 25:105–117. <https://doi.org/10.3233/VES-150553>
12. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H et al (2015) Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res Equilib Orientat* 25:1–7. <https://doi.org/10.3233/VES-150549>
13. Lempert T, Olesen J, Furman J et al (2012) Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat* 22:167–172. <https://doi.org/10.3233/VES-2012-0453>
14. Strupp M, Lopez-Escamez JA, Kim J-S et al (2016) Vestibular paroxysmia: diagnostic criteria. *J Vestib Res Equilib Orientat* 26:409–415. <https://doi.org/10.3233/VES-160589>
15. Yetiser S, Gokmen MHA (2015) Clinical aspects of benign paroxysmal positional vertigo associated with migraine. *Int Tinnitus J* 19:64–68. <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20150011>
16. Taura A, Funabiki K, Ohgita H et al (2014) One-third of vertiginous episodes during the follow-up period are caused by benign paroxysmal positional vertigo in patients with Ménière's disease. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 134:1140–1145. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.936624>
17. Balatsouras DG, Ganelis P, Aspris A et al (2012) Benign paroxysmal positional vertigo associated with Ménière's disease: epidemiological, pathophysiological, clinical, and therapeutic aspects. *Ann*

- Otol Rhinolaryngol 121:682–688. <https://doi.org/10.1177/000348941212101011>
18. Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R et al (2012) Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBER-ICTUS study. *Cerebrovasc Dis Basel Switz* 34:272–281. <https://doi.org/10.1159/000342652>
  19. Debette S, Schilling S, Duperron M-G et al (2019) Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 76:81–94. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3122>
  20. Domínguez-Durán E, Mármol-Szombathy I, Palmero-Olmo E et al (2020) Epidemiology of balance disorders in primary care. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. <https://doi.org/10.1016/j.otori.2019.12.006>
  21. Bronstein A, Lempert T (2009) Recurrent vertigo and dizziness. In: *Dizziness: a practical approach to diagnosis and management*, 1st edn. Cambridge University Press, New York, pp 80–130
  22. Arboix Damunt A (2009) Definiciones del AIT, clasificación y manifestaciones clínicas. In: *Accidente isquémico transitorio*, 1st edn. Marge Medica Books, Barcelona, pp 43–56

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.