

" Evolución natural en los 10 primeros años de la EM: análisis descriptivo y modelos clínicos."

Introducción

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

Según los criterios clínicos establecidos por estas asociaciones, en el año 2015, se diferencian dos modalidades de EM.

1. Enfermedad de Ménière definida:

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

- No existe otro diagnóstico vestibular que explique mejor los síntomas.

2. Enfermedad de Ménière probable:

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

Se conoce por evolución natural de la EM al curso evolutivo natural de la enfermedad, a la evolución de signos y síntomas que los pacientes padecen a lo largo del tiempo. La mayoría de los autores se refieren a la evolución natural como aquella que presentan los casos que no se han sometido a ningún tratamiento quirúrgico o ablativo de la función vestibular (5,6).

La EM presenta normalmente una evolución temporal caracterizada por un inicio agudo de ataques de vértigo repetidos, asociados o no al resto de síntomas clásicos de la tríada clásica. A este periodo inicial le sigue un periodo de quiescencia o remisión, también de duración muy variable, seguido en la mayoría de las ocasiones, en otras no, de remisiones y exacerbaciones de crisis vertiginosas. Los ataques de vértigo tienden a disminuir, tanto en intensidad como en duración y frecuencia, a lo largo de los años, hasta la remisión en unas 2 décadas desde el inicio de la enfermedad (6,7).

Cronograma sintomático

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

ocasiones nos referimos al inicio de la enfermedad de Ménière como al momento en que se manifiesta el primer episodio de vértigo.

Los diferentes estudios realizados a lo largo de los años han mostrado como los síntomas iniciales, los síntomas con los que la enfermedad se manifiesta por primera vez, pueden llegar a ser diferentes según las series (8) (9) (10) (11) (12).

Evolución de las crisis de vértigo

Hasta el momento, sigue sin haberse establecido un claro comportamiento de la enfermedad en función de la evolución del número de crisis. Desde el primer episodio de vértigo agudo las crisis de vértigo recurren en el tiempo. Habitualmente, con el transcurso de los años el número de crisis tiende a reducirse, presentándose en muchos de los pacientes periodos intercríticos de meses y/o años de duración, sin crisis, junto con periodos de reactivación de las mismas. La duración de las crisis es muy variable según el momento de la enfermedad y el paciente. Los criterios diagnósticos de la EM aceptan como crisis vertiginosa típica las que tienen una duración entre 20 minutos y 12 horas (13).

La duración, intensidad y comportamiento evolutivo de las crisis se muestran en ocasiones dispares según diferentes trabajos (7)(14)(15,16)(17)(6) (12)(18)(19) . (20)

Es difícil concretar la evolución, duración e intensidad de las crisis vertiginosas porque los trabajos realizados son heterogéneos en la manera de evaluar estos parámetros y, muchos de ellos, valoran pacientes en diferentes momentos de la enfermedad. Aún así la mayoría de los autores concuerdan en que existe un mayor número de crisis al inicio de la enfermedad con un descenso paulatino hasta los diez años, donde la enfermedad se estabiliza. Pero hay pacientes que tienen una evolución con periodos de remisión y recaída en que va aumentando progresivamente la duración de las crisis y, a pesar

de que el número de crisis disminuye, pasan a percibirse como más graves.

Objetivo

Analizar, en un grupo de pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad, la evolución natural de la EM durante los 10 primeros años de evolución y estudiar si existen diferentes modelos clínicos en función del número de crisis padecidas.

Al mismo tiempo estudiar las formas de debut sintomático que presentaron y la asociación y prevalencia de factores de comorbilidad.

Material y métodos

El estudio se realizó con pacientes diagnosticados de EM en el Hospital Universitario y Politécnico de La Fe y el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Ambos corresponden a la ciudad de Valencia y son centros de referencia para hospitales comarcales de la provincia de Valencia. El Hospital Universitario y Politécnico de La Fe también es centro de referencia autonómico. Los datos de los pacientes de ambos servicios fueron recogidos en una base de datos a través del programa informático MEN (21)

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

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

Se excluyeron todos aquellos que con la aparición de los criterios diagnósticos de migraña vestibular (22) cumplieron criterios para esta.

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

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

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

Resultados.

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

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

Cronograma sintomático

La tríada sintomática clásica fue el inicio sintomático más frecuente (27,9%), seguido de la asociación de acúfenos e

hipoacusia (20,9%). No obstante, si se considera el número de síntomas iniciales, el inicio monosintomático fue el más frecuente (41,9%), seguido de los bisintomáticos (30,2%) y la tríada (27,9%) (Tabla 1).

Tabla 1. Sintomatología de inicio referida por el paciente.

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

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

Los pacientes que presentaron crisis de vértigo aisladas fueron los que más precozmente completaron la tríada sintomática, mientras que aquellos que presentaron una hipoacusia inicialmente o acúfenos asociados a hipoacusia, fueron los que más se demoraron en completarla (Tabla 2).

Tabla 2. Descriptivos del tiempo en días en completarse la tríada sintomática de la enfermedad de Ménière para los pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad.

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

La hipertensión arterial fue el factor de comorbilidad más frecuentemente asociado (24,1%) seguido de dislipemia (17,2%) y diabetes mellitus (10,3%).

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

En cuanto a la afectación de la audición, los resultados auditivos promedio al inicio del seguimiento mostraron una pérdida auditiva de grado moderado, más marcada en las frecuencias graves, que evolucionó a una pérdida de grado severo al final del seguimiento. No existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las pérdidas auditivas por frecuencias (Tabla 3)

Tabla 3. Pérdida promedio en decibelios(dB) por frecuencias.

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

Evolución crisis de vértigo

Al analizar la evolución de las crisis de vértigo durante la evolución natural de la enfermedad observamos un patrón decreciente desde el primer año hasta el año 10. No obstante, al valorar individualmente los pacientes, observamos como no

todos presentaban este patrón sino que se podían distinguir tres modelos clínicos en función del número de crisis anuales durante los 10 primeros años de enfermedad (Figura 1):

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

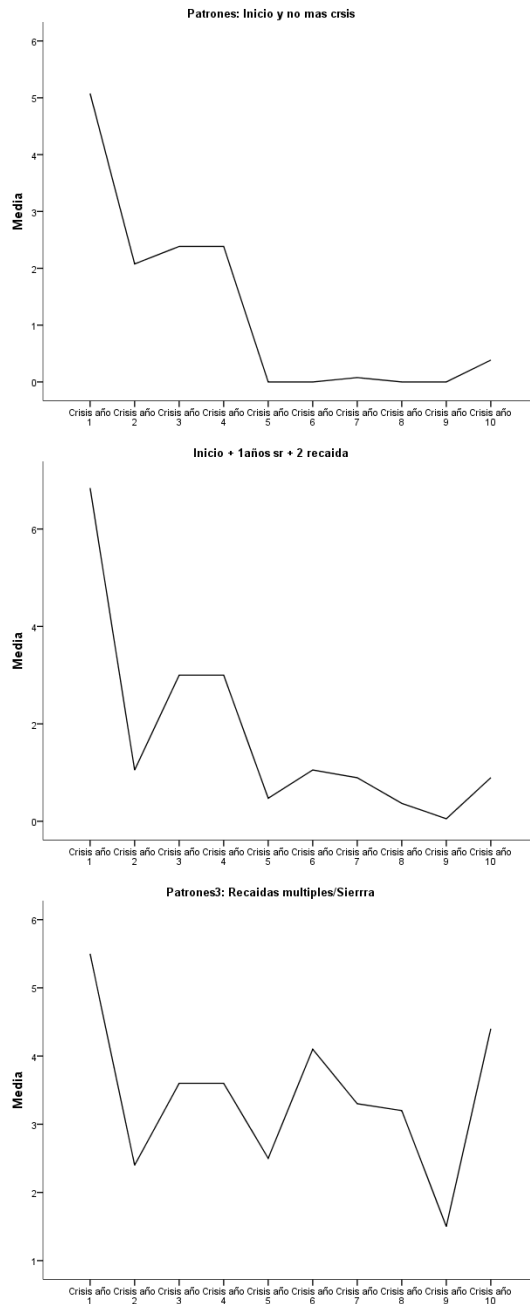


Figura 1. Promedio del sumatorio del número de crisis anuales en los 10 primeros años de enfermedad para cada modelo clínico.

Discusión

A pesar de ser un trabajo puramente descriptivo consideramos que es muy interesante porque pocos estudios presentan series de pacientes seguidos desde el inicio de la enfermedad, lo cual es importante para concretar la evolución natural.

Hemos observado diferentes factores de comorbilidad coincidiendo con el trabajo de Pieskä et al.(23) que analizan datos procedentes del instituto nacional de estadística Finlandés de 350 pacientes con EM.

El porcentaje de pacientes que padecen crisis de Tumarkin varía entre los diferentes estudios. La mayoría de los trabajos refieren la presencia de crisis de Tumarkin en el 5-15% de pacientes que padecen la EM (24–27). No obstante el trabajo de Gurköv et al. en una muestra de 249 casos, presenta una prevalencia de pacientes con crisis de Tumarkin del 13,5% (27), resultado semejante al de nuestra serie (12,6%).

Al analizar las pérdidas auditivas durante el seguimiento, según frecuencias, observamos que estas son mayores en frecuencias graves respecto a las agudas, pero las diferencias reflejadas son mínimas y sin significación estadística.

Cronograma sintomático

El 27,9% de los pacientes de nuestra serie presentó un debut sintomático con la tríada clínica clásica. La segunda forma de debut más frecuente, en nuestra serie, es la conjunción de hipoacusia y acúfeno, un 20,9%, datos similares a lo mostrados por Havia, Pyykkö y Belinchon (7–9). El tiempo entre la aparición del primer síntoma y la presencia de la tríada sintomática también es muy variable. En nuestros pacientes, aquellos que debutaron con vértigo aisladamente, fueron los que menos tiempo tardaron en completar la tríada clínica (244 días)

mientras que aquellos pacientes que debutaron con síntomas puramente auditivos presentaron un mayor retraso en la consolidación de la tríada sintomática. Esto nos permite pensar que, en el inicio, los casos más agresivos conseguirían sobrepasar la cóclea y afectar a todo el oído interno mientras que los menos agresivos quedarían relegados al laberinto anterior.

Evolución crisis de vértigo

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

El trabajo que estudia mas detenidamente la evolución temporal de la EM es el de Pérez-Garrigues et al.(14) que siguieron la evolución de 588 pacientes. En este trabajo se observó cómo existe un rápido descenso en el número de crisis anuales en los primeros 8 años de la enfermedad, con una posterior meseta o estabilización y una leve disminución progresiva en los 10 años posteriores. Además se estudió la posibilidad de que, un paciente sin crisis un año continuara sin crisis el año siguiente, durante los primeros 9 años de la enfermedad. Hallaron que el 70% de los pacientes que no habían padecido crisis un año permanecían sin crisis al año siguiente y, por otro lado, aquellos que habían padecido crisis tenían una probabilidad ligeramente superior al 50% de padecer crisis al año siguiente.

En nuestro trabajo se puede ver como en los pacientes con EMU existe una reducción progresiva del promedio de crisis anuales hasta el quinto año con una estabilización a partir de este año. Al valorar individualmente cada paciente con EMU seguido desde el inicio observamos como los 10 primeros años de la enfermedad existían evoluciones muy dispares entre pacientes

por lo que decidimos agruparlos en tres patrones en función de la evolución del número de crisis.

Hemos realizado un análisis de la EM por subgrupos según la evolución de las crisis de vértigo, a diferencia de otros autores que han realizado una agrupación según factores de riesgo, otras enfermedades asociadas a la enfermedad, estado funcional, etc. Hasta el momento no hay ningún trabajo que intente explicar la existencia de diferentes modelos evolutivos de la enfermedad por lo que creemos que podemos aportar un nuevo punto de vista para definir la existencia de diferentes subtipos de la enfermedad de Ménière. Esperamos que nuestras conclusiones ayuden en el futuro a definir estas modalidades de la enfermedad gracias al desarrollo de más trabajos que intenten explicar la heterogeneidad de la EM.

1. Goebel JA. 2015 Equilibrium Committee Amendment to the 1995 AAO-HNS Guidelines for the Definition of Ménière's Disease. *Otolaryngol Neck Surg*. 2016;154(3):403–4.
2. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière: Documento de consenso de la Bárány Society, la Japan Society for Equilibrium Research, la European Academy of Otolgy and Neurotology (EAONO), la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AA. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(1):1–7.
3. Pérez Garrigues H. Comentario editorial: “Criterios diagnósticos de enfermedad de Menière.” *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2016;67(1):8.
4. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2009;19(1–2):1–13.
5. Da Costa SS, De Sousa LCA, De Toledo Piza MR. Meniere's disease: Overview, epidemiology, and natural history. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002;35(3):455–95.
6. Friberg U, Stahle J, Svedberg A. The natural course of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1984;406:72–7.
7. Mari Havia, MD; Erna Kentala, MD P. Progression of Symptoms of Dizziness in Ménière's Disease. *Head Neck*. 2004;130(Md):431–5.
8. Pyykkö I, Nakashima T, Yoshida T, Zou J, Naganawa S. Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of

endolymphatic hydrops. *BMJ Open*. 2013 Feb 14;3(2):e001555.

9. Belinchon A, Perez-Garrigues H, Tenias JM. Evolution of symptoms in Ménière's disease. *Audiol Neurotol*. 2012;17(2):126–32.
10. Ralli G, Celestino D, Fabbriatore M, Lamberti A. [Initial symptoms in Meniere's disease]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1995 Feb;15(1):9–14.
11. Wladislavsky-Waserman P, Facer GW, Mokri B, Kurland LT. Meniere's disease: A 30-Year epidemiologic and clinical study in rochester, mn, 1951-1980. *Laryngoscope*. 1984 Aug;94(8):1098–1102.
12. Charachon R, Gratacap B, Barthez M, Benoît-Gonin F. [Natural history of Ménière's disease concerning 92 cases from 1971 to 1980]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1989;110(5):453–6.
13. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung W-H, Goebel JA, Magnusson M, Mandalà M, et al. Diagnostic criteria for Ménière's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1–7.
14. Perez-Garrigues H, Lopez-Escamez JA, Perez P, Sanz R, Orts M, Marco J, et al. Time course of episodes of definitive vertigo in Meniere's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Nov 17;134(11):1149–54.
15. Tokumasu K, Fujino A, Yoshio S, Hoshino I. Prognosis of Meniere's disease by conservative treatment: retrospective study on the time course of the disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1995;519(March):216–8.
16. Tokumasu K, Fujino A, Naganuma H, Hoshino I, Arai M. Initial symptoms and retrospective evaluation of prognosis in Ménière's disease. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996;524:43–9.
17. Green JD, Blum DJ, Harner SG. Longitudinal followup of patients with Ménière's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;104(6):783–8.
18. Lee CS, Paparella MM, Margolis RH, Le C. Audiological profiles and Ménière's disease. *Ear Nose Throat J*. 1995 Aug;74(8):527–32.
19. Oosterveld WJ. Ménière's disease, a survey of 408 patients. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 1979;33(3):428–

- 31.
20. Huppert D, Strupp M, Brandt T. Long-term course of Ménière's disease revisited. *Acta Otolaryngol.* 2010;130(6):644–51.
 21. Pérez-Garrigues H. Informatics program in the study of patients with Ménière's vertigo. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 1992;19(3):265–74.
 22. 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.
 23. Pieskä T, Kotimäki J, Männikkö M, Sorri M, Hietikko E. Concomitant diseases and their effect on disease prognosis in Meniere's disease: diabetes mellitus identified as a negative prognostic factor. *Acta Otolaryngol.* 2018;138(1):36–40.
 24. Baloh RW, Jacobson K, Winder T. Drop attacks with Meniere's syndrome. *Ann Neurol.* 1990;28(3):384–7.
 25. Black FO, Effron MZ, Burns DS. Diagnosis and Management of Drop Attacks of Vestibular Origin: Tumarkin's Otolithic Crisis. *Otolaryngol Neck Surg.* 1982 Mar;90(2):256–62.
 26. Viana LM, Bahmad F, Rauch SD. Intratympanic gentamicin as a treatment for drop attacks in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope.* 2014;124(9):2151–4.
 27. Gürkov R, Jerin C, Flatz W, Maxwell R. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière's). *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2018 Oct 10;