



# Riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes atendidos en Atención Primaria por mareo

Cohortes históricas pareadas por factores de riesgo vascular

Tesis Doctoral

Miguel Menéndez Orega

©Miguel Menéndez Orega, año 2015  
correo electrónico: miguelmo@gmail.com



Licenciado bajo licencia creative commons 4.0  
de reconocimiento, no comercial, compartir igual (CC BY-NC-SA 4.0)

*Esta licencia no aplica a las siguientes figuras:*

- *Figura 1: Tomada de: Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. J Am Geriatr Soc. 2007;55(5):780–91.  
©John Wiley and Sons.  
Reproducido con permiso (licencia nº 3667770568241)*
- *Figura 27: Tomada de: 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. 2011 Jan;57(1):34–41.  
©Elsevier.  
Reproducido con permiso (licencia nº 3675850140252)*
- *Figura 28: Tomado de Lee C-C, Ho H- C, Su Y-C, Chiu BC-H, Su Y-C, Lee Y-D, 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.  
©Lee et al.  
Reproducido bajo licencia creative commons de reconocimiento.*

Título de la tesis

Riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes atendidos en Atención Primaria por mareo

Subtítulo

Cohortes históricas pareadas por factores de riesgo vascular

Autor: Miguel Menéndez Orenge (ORCID 0000-0003-1315-4327).

Lugar de investigación

Área 11 de Salud, Madrid.

Directores de tesis:

Ángel Alberquilla Menéndez-Asenjo

Ana Frank García

Título a que opta: Doctor en Medicina y Cirugía



*Mujer virtuosa ¿quién la hallará?*

*Su valor, muy por encima de las piedras preciosas.*



## *Agradecimientos*

Por orden de su contribución cronológica a este trabajo:

A Luis García Olmos, que era el director de la Unidad Docente Multiprofesional de Atención Primaria del antigua Área Sanitaria 2 cuando empecé la residencia en Medicina Familiar y Comunitaria. Un comentario sobre las posibilidades investigadoras en Atención Primaria sobre la historia natural de los síntomas fue posiblemente el germen de las inquietudes que han motivado este trabajo.

A Francisco Cirujano Pita, mi tutor en la residencia de Medicina Familiar. El impacto de su desarrollo clínico en el mío propio es difícil de medir. Además me animó a investigar, y a canalizar inquietudes, pero por encima de ello estoy endeudado por su pastoreo clínico.

A Florentino Nombela Merchán, neurólogo del Hospital Universitario de La Princesa, y que probablemente se sorprenda al ver su nombre aquí reflejado, por su disposición a una larga discusión clínica muy al inicio de este proyecto. Aunque aquella conversación fue muy clínica y muy poco metodológica ha tenido gran impacto en los objetivos y por tanto en toda la metodología de este trabajo.

A Ángel Alberquilla Menéndez-Asenjo y a Ana Frank García, mis directores de tesis, por aceptarme como doctorando, y por dirigirme a lo largo de los distintos pasos del proceso.

A Ana Camacho Hernández por su aportación imprescindible al explotar las bases de datos que han nutrido este trabajo, y a Nicomedes Francisco Gómez González, por su inestimable papel que convirtió un inmenso volumen de datos improcesable sin conocimientos informáticos avanzados en una base de datos al alcance de un investigador.

A los desarrolladores de *software* libre, en particular Libre Office y R, y especialmente a las comunidades de usuarios que generosamente aportan su tiempo y conocimiento en código, documentación técnica, *bloggs* y foros, haciendo universal y accesible conocimiento de muy alto nivel. Sus discusiones han respondido muchas de mis preguntas.

A Jesús Díez Sebastián, de la sección de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz, y del que fui alumno durante el pregrado. Por su accesibilidad para discutir elementos de la metodología y del análisis estadístico, que han afirmado conceptos en mi mente.

A Marta Gómez Fernández-Vegue, mi mujer, que me ha animado y apoyado, y que me ha protegido grandes cantidades de tiempo para este trabajo a lo largo de varios años, y durante muchos meses ha seguido trabajando como única fuente de ingresos familiar mientras yo estaba en la biblioteca. Si he distribuido los agradecimientos cronológicamente ella debería estar al principio, en el medio, y al final de esta sección.





## RESUMEN

### **Introducción:**

El mareo es un síntoma frecuente escasamente investigado. Se ha relacionado al mareo con el ictus en trabajos orientados desde la enfermedad hacia el síntoma, pero la literatura científica es controvertida respecto de un posible aumento de riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con mareo, y pocos trabajos se han orientado desde el síntoma a la enfermedad.

### **Hipótesis y objetivos:**

*1ª hipótesis:* El mareo en algunos pacientes podría ser un marcador de riesgo vascular, por lo que los pacientes con mareo tendrían un exceso de riesgo respecto de otros pacientes que tuvieran los mismos factores de riesgo pero sin mareo. De modo que la cohorte de pacientes con mareo tendrá mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares y muerte.

*1er objetivo:* Documentar si la ocurrencia del síntoma mareo se relaciona con la aparición de eventos cerebrovasculares (ictus o accidente isquémico transitorio) y muerte.

*2ª hipótesis:* El mareo en algunos pacientes podría ser expresión de patología vascular isquémica transitoria paucisintomática. Por ello en la cohorte mareo se darán con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares precoces, sin embargo la frecuencia de eventos cardiovasculares precoces será aproximadamente similar al de la cohorte control, según el riesgo cardiovascular de partida, menos influenciado por el mareo.

*2º objetivo:* Documentar si la ocurrencia del síntoma mareo se relaciona con la aparición precoz de eventos cerebrovasculares y muerte.

*3er objetivo:* analizar la relación entre el riesgo de ocurrencia de eventos cerebrovasculares y los factores de riesgo vascular de los pacientes.

### **Métodos:**

*Diseño:* Estudio observacional analítico, longitudinal retrospectivo de cohortes históricas dinámicas pareadas.

*Ámbito:* Atención Primaria de Salud en el territorio del Área Sanitaria 11 de Madrid, constituido por población urbana y rural.

*Pacientes:* Sujetos de entre 1 y 104 años que han consultado por el código N17 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria, correspondiente al mareo, en Atención Primaria, entre 1 de julio de 2007 y 31 de diciembre de 2012.

*Fuente de datos:* Base de datos informatizada de práctica clínica real.

### **Resultados:**

Se obtienen dos cohortes de 25455 pacientes con mareo y 71269 controles, comparables entre sí respecto de edad, sexo y factores de riesgo vascular. El grupo mareo fue seguido durante una mediana de 1,7 años, Percentil (P) 25 de 0,8 años y P75 3,1 años; en la cohorte control mediana 3,0 años, P25 1,7 años y P75 4,3 años.

Los pacientes con mareo no presentaron un aumento de eventos cerebrovasculares

respecto de los controles, con razón de densidades de incidencia 0,93 (IC [intervalo de confianza] 95% 0,83-1,05) y solapamiento de los intervalos de confianza del estimador de la incidencia acumulada de Kaplan y Meier. Al analizar las curvas de eventos no se encuentran diferencias en el test Log rango para eventos cerebrovasculares ( $p = 0,08$ ), ni para mortalidad ( $p = 0,59$ ). Los pacientes con mareo presentaron menor frecuencia de eventos cardiovasculares respecto de los controles (test Log rango  $p = 0,00$ ).

En el análisis univariante, la exposición a mareo incidente presentó una *Hazard Ratio* (HR) para eventos cerebrovasculares decreciente durante el seguimiento. A los 30 días 1,61 (IC 95% 1,11-2,35), a los 90 días 1,31 (IC 95% 1,02-1,68), a los 180 días 1,13 (IC 95% 0,92-1,38), a los 5,5 años 0,90 (IC 95% 0,80-1,01). Las HR para eventos cardiovasculares y para mortalidad no presentaron este patrón, sino que se mantuvieron aproximadamente estables durante el seguimiento.

Se ajustó un modelo de regresión de Cox, reteniendo a los 30 días la exposición a mareo incidente (HR 1,63 [IC 95% 1,12-2,37]), edad (HR 1,06 [IC 95% 1,05-1,08]), sexo masculino (HR 1,54 [IC 95% 1,54-2,22]) y diabetes (HR 1,85 [IC 95% 1,27-2,06]). En el modelo al fin del seguimiento se mantuvieron edad (HR 1,06 [IC 95% 1,05-1,06]), sexo masculino HR 1,20 [IC 95% 1,09-1,32]), diabetes (HR 1,44 [IC 95% 1,31-1,59]), fibrilación auricular (HR 1,21 [IC 95% 1,04-1,40]) e hipertensión arterial (HR 1,19 [IC 95% 1,07-1,33]).

### **Discusión:**

La primera hipótesis queda rotundamente negada: la cohorte de pacientes mareados no presentó un aumento de eventos respecto de la cohorte control.

La segunda hipótesis queda respaldada: la cohorte de pacientes mareados presentó un ligero aumento de eventos cerebrovasculares de modo precoz, aunque de modo absoluto las diferencias son de muy pequeña cuantía.

### **Conclusiones:**

Los pacientes atendidos por mareo en Atención Primaria constituyen una población de bajo riesgo de eventos cerebrovasculares, riesgo que no está aumentado de modo global respecto de los controles pareados por factores de riesgo vascular.

Sin embargo, de modo precoz se identifica un ligero aumento del riesgo de sufrir accidente isquémico transitorio o ictus, congruente con trabajos previos, y con un sustrato biológico razonable. En algunos pacientes el mareo puede guardar relación con eventos cerebrovasculares.

Los pacientes de mayor riesgo precoz en nuestro modelo son los varones diabéticos de mayor edad, aunque su riesgo de modo absoluto sigue siendo bajo.

### **Descriptor (DeCS):**

Mareo, signos y síntomas, atención primaria de salud, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio, epidemiología, análisis de supervivencia.

## ABSTRACT

### **Introduction:**

Despite it is a common complaint, dizziness is a scarcely researched symptom. It has been related to strokes in papers oriented from disease to symptom, but controversy remains about a possible increased risk of cerebrovascular events in patients with dizziness, and there is little symptom-oriented research.

### **Hypothesis and objectives:**

*1<sup>st</sup> hypothesis:* Dizziness in some patients could be a vascular risk marker, so, dizzy patients should present a higher risk compared to other patients with similar vascular risk factors but without dizziness. This hypothesis proposes that the dizzy cohort will have a higher frequency of cerebrovascular events and death.

*1<sup>st</sup> objective:* To document whether the presence of dizziness is related to cerebrovascular events (stroke or transient ischemic attack) and death.

*2<sup>nd</sup> hypothesis:* Dizziness in some patients could be an expression of paucisymptomatic ischaemic transient disease. So, among dizzy patients early cerebrovascular attacks will occur more frequently than among controls, but early cardiovascular events will be about as frequent than in the control cohort, influenced by baseline cardiovascular risk, and not by dizziness.

*2<sup>nd</sup> objective:* To document whether the presence of dizziness is related to early cerebrovascular events and death.

*3<sup>rd</sup>:* To analyse correlation between cerebrovascular risk and baseline vascular risk factors in patients.

### **Methods:**

*Design:* observational analytical study, longitudinal retrospective of dynamic historic paired cohorts.

*Setting:* Primary Health Care from 11<sup>th</sup> Health Area in Madrid, composed of rural and urban population.

*Patients:* People between the ages of 1 and 104 years, consulting in Primary Health Care with a N17 complaint from the International Classification of Primary Care, corresponding to dizziness, between 1<sup>st</sup> July 2007 and 31<sup>th</sup> December 2012.

*Data origin:* Electronic health records from real clinical practice.

### **Results:**

We obtained two cohorts with 25455 dizzy patients and 71269 controls, comparable about age, sex, and vascular risk factors. Dizzy group was followed up by a median of 1.7 years, centile (P) 25 was 0.8 years and P75 3.1 years; control group had median 3.0 years, P25 1.7 years and P75 4.3 years.

Dizzy patients did not have an increased amount of cerebrovascular events compared with controls, incidence density ratio was 0.93 (Confidence Interval [CI] 95% 0.83-1.05) and confidence intervals of Kaplan Meier cumulative incidence estimators were overlapping. We found no difference in log-rank test comparing cerebrovascular events ( $p = 0.08$ ), nor

in mortality ( $p = 0.59$ ). Dizzy patients had less cardiovascular events compared with controls (log-rank test  $p = 0.00$ ).

In univariant analysis, incident dizziness exposure had a decreasing Hazard Ratio (HR) during follow up for cerebrovascular events. By the 30<sup>th</sup> day it was 1.61 (CI 95% 1.11-2.35), by the 90<sup>th</sup> day 1.31 (CI 95% 1.02-1.68), by the 180<sup>th</sup> day it was 1.13 (CI 95% 0.92-1.38), and by 5.5 years 0.90 (CI 95% 0.80-1.01). HR for cardiovascular events and death presented not this decreasing trend, but were somehow stable during follow up.

A regression Cox model was adjusted, retaining by the 30<sup>th</sup> day dizziness exposure (HR 1.63 [CI 95% 1.12-2.37]), age (HR 1.06 [CI 95% 1.05-1.08]), male sex (HR 1.54 [CI 95% 1.54-2.22]) and diabetes (HR 1.85 [CI 95% 1.27-2.06]). By the end of follow up the model retained age (HR 1.06 [CI 95% 1.05-1.06]), male sex (HR 1.20 [CI 95% 1.09-1.32]), diabetes (HR 1.44 [CI 95% 1.31-1.59]), atrial fibrillation (HR 1.21 [CI 95% 1.04-1.40]) and arterial hypertension (HR 1.19 [CI 95% 1.07-1.33]).

### **Discussion:**

The first hypothesis is strongly rejected: the dizzy cohort did not present an increased amount of events compared with the control group.

The second hypothesis is supported by our data: the dizzy cohort presented a slight increase of early cerebrovascular events, although this increase was of little absolute amount.

### **Conclusions:**

Dizzy patients in Primary Health Care make up a population with low risk of cerebrovascular events, and their risk is not globally increased compared with controls paired by vascular risk factors.

Nevertheless, we found a slightly increased early risk of transient ischemic attack or stroke, consistent with previous reports, and with a sound biological base. In some patients dizziness may be related to cerebrovascular events.

Patients with the highest risk according to our model are old diabetic males, although their absolute risk is still low.

### **Descriptors (MeSH):**

Dizziness, signs and symptoms, primary health care, stroke, transient ischemic attack, epidemiology, survival analysis.

## ÍNDICE GENERAL

Resumen.....	IX
Índice extendido.....	XIV
Lista de tablas.....	XVII
Lista de figuras.....	XIX
Abreviaturas y símbolos.....	XXI
Introducción.....	1
Hipótesis y objetivos.....	41
Material y método.....	43
Resultados.....	49
Discusión.....	71
Conclusiones.....	89
Bibliografía.....	91

# ÍNDICE EXTENDIDO

Resumen.....	IX
Índice General.....	XIII
Lista de tablas.....	XVII
Lista de figuras.....	XIX
Abreviaturas y símbolos.....	XXI
Introducción.....	1
El mareo: un síntoma desafiante.....	1
Un síntoma que “no gusta”.....	1
Investigación del síntoma mareo.....	2
¿Por qué investigar síntomas?.....	3
Clasificación CIAP.....	3
Paso I: Definiendo la indefinición.....	5
Repercusiones en la investigación.....	6
Perfiles o subtipos de mareo y el síndrome geriátrico.....	8
Fuentes de información.....	11
Epidemiología del síntoma.....	12
Paso II: epidemiología del síntoma y sus subtipos.....	12
Paso II: pronóstico.....	15
Un pronóstico generalmente benigno.....	15
Pero relevante.....	16
Historia natural del síntoma.....	17
Paso III: causas.....	17
Paso III: clasificación.....	22
Abordaje orientado por la cualidad del síntoma.....	22
Alternativas.....	26
Paso IV: características epidemiológicas del síntoma en relación a sus diagnósticos.....	30
El mareo como marcador de riesgo vascular.....	30
El “mareo y además” versus el “mareo aislado”.....	30
¿Dice la literatura médica que aumenta el riesgo?.....	30
Datos que pueden implicar diferencias.....	35
Pasos V y VI: diagnósticos críticos y maniobras diagnósticas.....	38
Justificación.....	39
Hipótesis y objetivos.....	41
Hipótesis:.....	41
Objetivos:.....	41
Material y método.....	43
Búsqueda bibliográfica.....	43
Metodología.....	43
Diseño:.....	43
Ámbito:.....	43
Pacientes:.....	44
Fuente de datos:.....	44
Tamaño muestral:.....	44
Variables:.....	44
Antecedentes.....	45
Variables de resultado.....	45
Criterios de generación de las cohortes.....	46

Análisis.....	46
Conflictos éticos.....	47
Resultados.....	49
Generación de las cohortes.....	49
Descripción de la población.....	50
Descripción y comparabilidad de las cohortes.....	50
Edad y sexo:.....	51
Factores de riesgo cardiovascular:.....	52
Enfermedad cardiovascular establecida.....	52
Fibrilación y aleteo auricular.....	52
Diabetes mellitus.....	54
Hipertensión arterial.....	54
Dislipemia.....	54
Número de factores de riesgo.....	55
Número de fármacos de perfil cardiovascular.....	55
Significación estadística.....	56
Tiempos de seguimiento.....	57
Análisis de las hipótesis.....	59
Primera hipótesis.....	59
Incidencias acumuladas.....	59
Densidades de incidencia.....	60
Segunda hipótesis.....	60
Comparación de curvas de evento. Análisis univariante.....	60
Análisis de Hazard Ratio univariante.....	63
Análisis de regresión múltiple de Cox.....	65
Análisis de las asunciones del modelo.....	66
Discusión.....	71
Sobre las cohortes.....	71
Comparabilidad de las cohortes.....	71
Diferencias en las variables de resultado.....	72
Primera hipótesis.....	72
Comparación con trabajos de Atención Primaria.....	73
Comparación con trabajos de la urgencia hospitalaria.....	73
Negación de la hipótesis.....	75
Segunda hipótesis.....	76
Comparación con trabajos de la urgencia hospitalaria.....	77
Afirmación de la hipótesis.....	79
Tercer objetivo.....	79
Fortalezas.....	82
Limitaciones.....	83
Limitaciones de la base de datos y las variables.....	83
Limitaciones del diseño y análisis.....	85
Limitaciones de la comparabilidad y extrapolación de resultados.....	86
Lista de comprobación metodológica.....	87
Conclusiones.....	89
Bibliografía.....	91





## LISTA DE TABLAS

Tabla 1: Pasos en la investigación sobre un síntoma.....	2
Tabla 2: Estructura de componentes de la CIAP-2.....	4
Tabla 3: Clasificación de síntomas vestibulares.....	8
Tabla 4: Subtipos o perfiles clásicos de mareo.....	9
Tabla 5: Causas de mareo según el nivel asistencial.....	18-21
Tabla 6: Simplificación de la orientación diagnóstica basada en la cualidad del síntoma.....	25
Tabla 7: Comparación de dos clasificaciones según el origen del mareo.....	27
Tabla 8: Clasificación de Nazareth, Yardley y Luxon según limitación.....	28
Tabla 9: Variables de los pacientes relacionadas con eventos cerebrovasculares.....	37
Tabla 10: Grupos etarios en la población general de la base de datos.....	50
Tabla 11: Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población general de la base de datos....	50
Tabla 12: Prevalencia del número de factores de riesgo vascular (FRV) y de fármacos de perfil cardiovascular en la población general de la base de datos.....	50
Tabla 13: Frecuencia general de sexos en las cohortes.....	51
Tabla 14: Grupos etarios en las cohortes.....	51
Tabla 15: Prevalencia de enfermedad cardiovascular en las cohortes.....	52
Tabla 16: Prevalencia de fibrilación y aleteo auricular en las cohortes.....	52
Tabla 17: Comparación de la prevalencia de factores de riesgo entre la cohorte de pacientes mareados (fondo blanco) y la cohorte de controles (fondo gris) por grupos etarios.....	53
Tabla 18: Prevalencia de diabetes mellitus en las cohortes.....	54
Tabla 19: Prevalencia de hipertensión arterial en las cohortes.....	54
Tabla 20: Prevalencia de dislipemia en las cohortes.....	54
Tabla 21: Número de factores de riesgo en las cohortes.....	55
Tabla 22: Número de fármacos de perfil cardiovascular en las cohortes.....	55
Tabla 23: Significación estadística de las diferencias entre las variables de partida de las cohortes.	56
Tabla 24: Incidencia de eventos cerebrovasculares en las cohortes al fin del estudio.....	59
Tabla 25: Estimador de Kaplan Meier de la incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares a lo largo del seguimiento.....	59
Tabla 26: Densidades de incidencia de eventos cerebrovasculares en las cohortes al fin del estudio .....	60
Tabla 27: Hazard Ratios de los distintos eventos durante el seguimiento inicial y tardío.....	63
Tabla 28: Hazard Ratios para evento cerebrovascular de las diferentes covariables en el seguimiento inicial y al final del estudio.....	65
Tabla 29: Examen de la asunción de riesgos proporcionales para el modelo final.....	67
Tabla 30: Aumento de causas cerebrovasculares encontrado por Newman-Toker et al. entre pacientes con mareo o patología vestibular en la urgencia hospitalaria.....	74
Tabla 31: Estimador de la incidencia de eventos vasculares encontrado por Kim et al. y Lee et al. en pacientes dados de alta de urgencias con mareo como diagnóstico, en comparación con resultados del presente trabajo.....	75



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de multicausalidad interactiva en el síndrome geriátrico.....	10
Figura 2: Tasas de incidencia de mareo en el Amsterdam Transition Project.....	13
Figura 3: Subtipos de mareo en población anciana.....	14
Figura 4: Diagrama de la generación de las cohortes.....	49
Figura 5: Distribución de sexo y edad en la población general de la base de datos.....	50
Figura 6: Distribución de sexo y edad en las cohortes.....	51
Figura 7: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en las cohortes.....	52
Figura 8: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de fibrilación y aleteo auricular en las cohortes.....	52
Figura 9: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de diabetes mellitus en las cohortes.....	54
Figura 10: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de hipertensión arterial en las cohortes.....	54
Figura 11: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de dislipemia en las cohortes.....	54
Figura 12: Distribución del número de factores de riesgo en las cohortes.....	55
Figura 13: Distribución del número de fármacos de perfil cardiovascular en las cohortes.....	56
Figura 14: Tiempo de seguimiento en ambas cohortes.....	57
Figura 15: Distribución de la fecha del episodio índice en las cohortes, según los años del estudio y los meses del año.....	58
Figura 16: Curva de eventos cerebrovasculares en ambas cohortes.....	61
Figura 17: Curva de eventos cardiovasculares en ambas cohortes.....	62
Figura 18: Curva de mortalidad en ambas cohortes.....	62
Figura 19: Curva de eventos en la cohorte mareo.....	62
Figura 20: Curva de eventos en la cohorte control.....	62
Figura 21: Cociente entre el estimador de Nelson-Aalen en la cohorte mareo y el estimador en la cohorte control para los distintos eventos de resultado.....	63
Figura 22: gráfico de coeficientes tiempo dependientes beta (t) para la variable exposición.....	64
Figura 23: Residuos tipo deviance y dfbeta de la variable exposición.....	64
Figura 24: Residuos tipo deviance del modelo completo.....	66
Figura 25: Gráfico de Betas del modelo de Cox.....	68
Figura 26: Gráfico de influencias sobre los coeficientes de las covariables (residuos dfbetas).....	69
Figura 27: Exceso precoz de eventos cerebrovasculares identificado por Kim et al. en pacientes dados de alta por mareo como síntoma en urgencias hospitalarias.....	78
Figura 28: Riesgo acumulado encontrado por Lee et al de eventos cerebrovasculares (izquierda) y cardiovasculares (derecha) en pacientes dados de alta de urgencias con mareo como diagnóstico.....	78



## ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
A.E.	Atención Especializada
A.I.T.	Accidente Isquémico Transitorio
A.P.	Atención Primaria
A.R.I.C.	<i>Atherosclerosis Risk in Communities Study</i> (estudio de riesgo de la aterosclerosis en comunidades)
A.T.C.	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i> (clasificación anatómica, terapéutica, química)
C.I.A.P.	Clasificación Internacional de Atención Primaria (en inglés ICPC)
D.H.I.	<i>Dizziness Handicap Inventory</i> (relación de limitación en el mareo)
D.L.	Dislipemia
D.M.	Diabetes Mellitus
D.S.M.	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (manual diagnóstico y de estadística de trastornos mentales)
DeCS	Descriptor en Ciencias de la Salud
E.O.G.	Electro-oculography (electro oculografía)
F.A.	Fibrilación auricular
H.I.N.T.S.	<i>Head Impulse – Nystagmus - Test of Skew</i> (maniobra del impulso sobre la cabeza – nistagmo – desviación vertical de la mirada)
H.R.	<i>Hazard Ratio</i> (cociente de riesgos instantáneos)
H.T.A.	Hipertensión Arterial
I.C.	Intervalo de Confianza
LILACS	Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud
Lit.	Literalmente
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i> (encabezamientos de temas médicos)
N.A.	<i>Non Available</i> (no disponible)
N.O.S.	<i>No other specifications</i> (sin más especificaciones)
O.R.	<i>Odds Ratio</i> (razón de ventajas)
O.R.C.ID.	<i>Open Researcher and Contributor ID</i> (identificador abierto de investigador y contruibuidor)
P.	Percentil
R.F.E.C.	<i>Reason For Encounter Classification</i> (clasificación de razones de consulta)

R.F.V.	<i>Reason For Visit</i> (motivo de la consulta)
R.I.Q.	Rango Intercuartílico
R.M.N.	Resonancia Magnética Nuclear
S.A.I.	<i>Sine alter indicatio</i> (sin más especificaciones)
ss.	Siguientes
T.C.	Tomografía Computerizada
T.N.A.	<i>Transient Neurological Attack</i> (accidente neurológico transitorio)
T.N.D.	<i>Transient Neurological Dysfunction</i> (disfunción neurológica transitorio)

# Riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes atendidos en Atención Primaria por mareo

Cohortes históricas pareadas por factores de riesgo  
vascular





# INTRODUCCIÓN

## El mareo: un síntoma desafiante

### *Un síntoma que “no gusta”*

Desde la elegancia de “el mareo es uno de los síntomas más desafiantes de la medicina”<sup>1</sup> a la crudeza de “[Un poco mareado] síntomas que pueden deprimir al médico”<sup>2</sup> o “frustrante desafío diagnóstico”<sup>3</sup> gran parte de la literatura científica sobre el mareo comienza o concluye haciéndose eco de la vaguedad de un síntoma con gran cantidad de diagnósticos diferenciales subyacentes, la dificultad que esto entraña para el clínico<sup>4-6</sup>, y el consiguiente poco aprecio que los médicos experimentan hacia este síntoma<sup>7,8</sup>.

Y aunque tener mayor o menor “gusto” por uno u otro síntoma no parece en principio reprochable, al no evaluar “síntomas” sino pacientes que padecen tal síntoma, el desagrado hacia el síntoma fácilmente se traduce en desagrado hacia el paciente. Así se ha documentado que los médicos tratamos peor al paciente con síntomas médicamente inexplicados que al paciente con síntomas orgánicos<sup>9</sup>. Esta contratransferencia negativa se asocia a mayores diagnósticos de origen somatomorfo que de orgánico<sup>10</sup>, cabe preguntarse si quizá se deba a que el paciente con síndrome somatomorfo produzca peores contratransferencias, pero también podría ser que esa contratransferencia negativa lleve al médico a menores esfuerzos diagnósticos. Además, la empatía percibida por el paciente es menor en el mareo crónico -con frecuencia más frustrante por la dificultad para ofrecer soluciones-, que en el mareo agudo, frecuentemente autolimitado<sup>11</sup>.

Otro hecho que puede verse influido al menos en parte por la falta de interés de los médicos en el mareo es la escasez en la investigación<sup>1,4,12</sup>. Aunque hay factores que dificultan la investigación, como la indefinición del síntoma, también es cierto que con frecuencia los médicos investigamos más fácilmente acerca de aquellos temas que nos parecen estimulantes.

Sin embargo, como veremos a continuación, nos encontramos ante un síntoma relevante, tanto por su frecuencia, como por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus comorbilidades, el riesgo de cometer errores diagnósticos y el consumo de recursos que genera.

## Investigación del síntoma mareo

La literatura científica sobre el mareo es escasa<sup>13-15</sup> y se constituye en casi dos tercios de reportes o series de casos o bien de revisiones narrativas o artículos de opinión<sup>16</sup>, además con frecuencia es metodológicamente defectuosa<sup>17,18</sup>. A tal punto llega su escasez que en 2010 una revisión aspira a hacer una *ojeada [de la literatura] a vista de águila\**, justificando que *este tipo de investigación amplia es un importante paso temprano en los esfuerzos por optimizar el cuidado del paciente y el uso del sistema sanitario*<sup>4</sup> (énfasis añadido)

Ante estos *pasos tempranos* que todavía estamos dando es pertinente recordar un suplemento de *Annals of Internal Medicine*, publicado hace más de diez años, dedicado a los síntomas<sup>19</sup> en el que Sloane et al<sup>1</sup> propusieron que la investigación en síntomas se desarrollara secuencialmente, identificando elementos similares a los propuestos por otros autores<sup>17</sup>. Los pasos propuestos por este trabajo se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Pasos en la investigación sobre un síntoma

Datos del síntoma	Paso I	Definir el síntoma y sus subtipos de un modo que sea consistente y con amplia aceptación.
	Paso II	Describir las características epidemiológicas (prevalencia, pronóstico, factores de riesgo) del síntoma y sus subtipos.
Datos de los diagnósticos	Paso III	Establecer las entidades nosológicas que pueden presentarse por ese síntoma, y sus criterios diagnósticos. Disponer de una clasificación que oriente el diagnóstico diferencial.
	Paso IV	Describir las características epidemiológicas del síntoma en relación a sus diagnósticos.
Integración de la información	Paso V	Identificar las causas amenazantes para el paciente o potencialmente remediabiles, de modo que deban ser específicamente descartadas o diagnosticadas.
	Paso VI	De cada uno de estos diagnósticos, recabar datos sobre la utilidad de las maniobras y pruebas diagnósticas, así como de la efectividad de las opciones terapéuticas.

*A partir del trabajo de Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J. Dizziness: state of the science. Ann Intern Med. 2001 May 1;134(9 Pt 2):823-32.*

\* Lit. "a 30.000 foot view"

Haremos primero una revisión general de estos pasos para poder luego profundizar en aquellos que competen a los objetivos del presente texto, y comprobaremos que una docena de años después sigue habiendo más preguntas que respuestas.

### **¿Por qué investigar síntomas?**

Los diagnósticos cambian, pero aquejamos los mismos síntomas desde muy antiguo<sup>20</sup>. Desde hace décadas hablamos del *síndrome coronario*, pero la fibrosis coronaria ha sido observada en momias egipcias<sup>21</sup>, hallando descripciones de la *angina* desde tan antiguo como el s. XVI a.C. en el papiro de Ebers<sup>22</sup> y los escritos hipocráticos<sup>23</sup>, y pese a una gran distancia geográfica y cultural, comparten elementos con la mujer *apretada de corazón* descrita por un cronista indígena del Virreinato de Perú<sup>24</sup>.

También los chamanes y curanderos evocan los síntomas<sup>25</sup>, aunque sus implicaciones, significados y conceptualizaciones sean tan distintos de los empleados en nuestras consultas médicas.

Y entre nuestras conceptualizaciones de los síntomas podemos mencionar, a título de ejemplo, el trastorno somatomorfo, presente en la actual CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades), que fue introducido en el DSM-III (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) y mantenido en el DSM-IV. Tras sufrir críticas<sup>26,27</sup> ha sido suprimido del DSM 5 en favor de otra conceptualización, el “trastorno sintomático somático”<sup>28</sup>, que ya ha sido duramente criticado<sup>29,30</sup> y cuyo futuro desconocemos.

Los diagnósticos cambian, los paradigmas se reconstruyen, los síntomas son probablemente lo más *cierto* que tenemos.

### **Clasificación CIAP**

La Clasificación Internacional de Atención Primaria<sup>31</sup> fue publicada en 1987, auspiciada por la conferencia de Alma Ata en 1978 y construida sobre una clasificación, la *Reason for Encounter Classification* (Clasificación de Motivos de Consulta) orientada desde el paciente y su motivo de consulta, en lugar de estar orientada desde la enfermedad o la opinión del clínico<sup>32</sup>. Permite clasificar simultáneamente varios componentes de la consulta: la razón de consulta, el problema de salud y el proceso de atención; vertebrados en los episodios de atención<sup>33</sup> y es el patrón de clasificación actual en Atención Primaria, habiendo sido aceptada por la Organización Mundial de la Salud dentro de la Familia de Clasificaciones internacionales. Su última versión es la CIAP-2 revisada<sup>34</sup>

Atendiendo a su estructura es una clasificación biaxial, alfanumérica, formada por *rúbricas* de 3 dígitos: uno alfabético y un binomio (por ejemplo N17).

El primer dígito, correspondiente al *capítulo*, puede ser una de 17 letras: una queja general, o una queja correspondiente a alguno de los 14 órganos y sistemas, o psicológica o social. Esto hace de la CIAP una clasificación guiada por localización. Tras el código alfabético del capítulo está el código numérico del *componente*. Hay 7 componentes que están normalizados para todos los capítulos como puede verse en la tabla 2.

A modo de ejemplo veremos dos rúbricas que serán de interés en este trabajo: N17 (mareo) y K89 (isquemia cerebral transitoria):

- El mareo es clasificado con el primer dígito *N* por adscribirse al *capítulo* del sistema nervioso. Por ser un síntoma tendrá que pertenecer al *componente* signos y síntomas, al que se asignan los números 01 al 29. El número que se le ha asignado es el 17. Resultando la rúbrica N17.
- A la isquemia cerebral transitoria se la ha clasificado como K89. *K* por adscribirse al *capítulo* del aparato circulatorio. Al tratarse de un diagnóstico pertenece al *componente* de las enfermedades y problemas de salud (números 70 al 99), del que recibe el número 89, por lo que la rúbrica final es K89.

Es una clasificación de baja *granularidad*<sup>35</sup>, esto es que su nivel de detalle es bajo, con poca precisión para el diagnóstico concreto de muchas enfermedades, por ejemplo, K90 es el accidente cerebrovascular, sin considerar de si es de la circulación anterior o posterior, trombótico o embólico, etc. Motivo por el cual puede asociarse a clasificaciones como la CIE, más específica (más de 14000 códigos comparados con los aproximadamente 800 de la CIAP2) y orientada a la enfermedad.

Esta granularidad, jerarquizada por localización y orientada desde el síntoma la hace propicia para el estudio de los mismos<sup>32,36,37</sup>, al menos para los comunes, pues síntomas menos frecuentes, como la hemospermia o la galactorrea, pueden no estar recogidos con una rúbrica propia, y deben ser clasificados con una rúbrica “otros signos o síntomas...”

*Tabla 2: Estructura de componentes de la CIAP-2*

Motivos de consulta	1. Signos y síntomas	Rúbricas 01-29
Procesos de atención	2. Procedimientos diagnósticos y preventivos.	Rúbricas 30-49
	3. Procedimientos terapéuticos	Rúbricas 50-59
	4. Resultados de pruebas complementarias.	Rúbricas 60-61
	5. Procedimientos administrativos.	Rúbrica 62
Problemas de salud	6. Derivaciones, seguimiento y otras razones de consulta.	Rúbricas 63-69
	7. Enfermedades y problemas de salud: infecciones, neoplasias, lesiones, anomalías congénitas y otros.	Rúbricas 70-99

*Nótese que los síntomas tienen un componente propio, el primero; y los diagnósticos otro distinto, el séptimo y último.*

## **Paso I: Definiendo la indefinición**

Siendo que la definición de los síntomas y las enfermedades es un requisito fundamental para la comunicación profesional, tanto clínica como investigadora<sup>38</sup>, en este primer paso empiezan los problemas de la investigación sobre el mareo y posiblemente se trate del mayor de los escollos y fuentes de controversia, así, en este punto quizá lo único incontrovertible y ampliamente aceptado es la gran imprecisión e incluso indefinición del término.

La entrada inglesa para mareo en el tesoro MeSH\* (*Medical Subject Headings*), “dizziness”, fue introducida en 1979, estando englobado previamente en la entrada “vertigo”. A partir del tesoro MeSH se desarrolló en español el tesoro DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), que define *mareo* como *término impreciso que puede referirse a una sensación de desorientación espacial, movimiento del entorno, o sensación de [sic.] 'mareo'*<sup>†</sup>. Es de destacar que la propia definición del término implica indefinición, hasta el punto de que *puede referirse* a su propia descripción.

En el tesoro EMtree<sup>‡</sup> utilizado por Embase, el término “dizziness”, introducido en 2004, alude a la definición del *Dorland's Medical Dictionary: sensación alterada de relación con el espacio, sensación de 'falta de equilibrio' [lit. 'unsteadiness'] con sensación de movimiento en la cabeza*<sup>§</sup>.

Ambas bases de datos distinguen el término *mareo* del término *vértigo*, así, MeSH/DeCS especifica como nota de indización: *diferencie de VERTIGO, ilusión de girar en el espacio, pero use palabra del texto*<sup>†</sup>; y EMtree remite a “vertigo”, el cual define como una *sensación ilusoria de que el entorno o el propio cuerpo se mueve, puede ser resultado de enfermedades del oído interno o a alteraciones de los centros vestibulares o vías del sistema nervioso central. El término es en ocasiones utilizado erróneamente para referirse a cualquier forma de 'mareo' [lit. 'dizziness']*<sup>§</sup>

Por tanto, los tesauros de las dos mayores bases de datos en biomedicina<sup>39</sup> concuerdan en distinguir el mareo del vértigo, aunque haciéndose eco de que en la práctica puede no haber rigor en el uso del término y en las búsquedas puede no ser suficiente con utilizar el término del tesoro. Y de este modo veremos que no solo no hay rigor en su uso, sino que realmente no hay acuerdo en la literatura médica acerca de su alcance.

Respecto de cómo manejan el término las clasificaciones, la CIAP2<sup>40</sup> (Clasificación Internacional de Atención Primaria) codifica el mareo en la rúbrica N17, titulada en su versión española “vértigo/vahído” (en inglés “*vertigo/dizziness*”), sin especificar criterio de cumplimiento, pero sí que se incluyen:

- la “pérdida del equilibrio”,
- la “sensación de desvanecimiento”,
- y el “mareo” (“*feeling faint/lightheaded; giddiness; loss of balance; woozy*”),

\* Consultable en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004244>

† Consultable en <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

‡ Consultable en <https://www.embase.com/emtree>

§ Traducción propia.

y se excluyen:

- el “síncope” y la “pérdida de consciencia” (rúbrica A06),
- el “mareo por movimiento” (rúbrica A88)
- y los “síndromes vertiginosos” (rúbrica H82).

Esta rúbrica H82, titulada “síndromes vertiginosos”, sí especifica criterio de cumplimiento, a saber, “vértigo rotacional cierto” (“*true rotational vertigo*”) e incluye los síndromes vertiginosos específicos: vértigo posicional paroxístico benigno, vértigo epidémico, laberintitis, enfermedad de Menière y neuronitis vestibular. Es destacable que: 1) especifica que la sensación de movimiento del vértigo sea *rotacional*, lo cual coincide con la definición de MeSH/DeCS pero no exactamente con la de Emtree ni con la propuesta en 2009 por Bisdorf et. al que se verá más adelante, y que no exige que esa sensación sea *rotacional*; 2) que si se da “vértigo rotacional cierto” se satisface el criterio de cumplimiento de la rúbrica H82 “síndromes vertiginosos”, pero debería poder estar en alguno de los síndromes específicos incluidos; y 3) que aunque parece distinguir el mareo del vértigo como síntomas distintos, puesto que considera el criterio de cumplimiento de los “síndromes vertiginosos”(H82) el “vértigo rotacional *cierto*”, la rúbrica del mareo (N17) se titula “*vértigo/vahído*”, y la rúbrica del “vértigo rotacional cierto” no pertenece al componente de los signos y síntomas (rúbricas 01-29), sino al de los diagnósticos (rúbricas 70-99).

La CIE-10<sup>41</sup> (Clasificación Internacional de Enfermedades) codifica el mareo en los “síntomas de enfermedades que afectan al comportamiento” como R42 “mareo y desvanecimiento” (en inglés “*dizziness and giddiness*<sup>42</sup>”), que incluye el aturdimiento y el vértigo SAI\* (“*lightheadedness*” y “*vertigo no other specification*”) y excluye el síndrome vertiginoso (“*vertiginous syndromes*”) (H81), de modo muy similar a la CIAP, pero incluyendo dentro de estos síndromes vertiginosos códigos independientes para cada uno, como corresponde a su mayor granularidad, y especificando que el síndrome vertiginoso inespecífico (H81.9) y otros vértigos periféricos (H81.4) están incluidos en los síndromes vertiginosos. Así pues, el vértigo que no sea un síndrome vertiginoso específico, ¿es “vertigo SAI\*” y por tanto R42, o bien es “síndrome vertiginoso SAI\*” y por tanto H81.9? En este aspecto la CIE, por su orientación a la enfermedad, permite entender que se clasificará de un modo u otro según en ese paciente el vértigo sea considerado como procedente del oído interno o de otras estructuras. En el caso de la CIAP2, orientada desde el motivo de encuentro esta asunción es más difícil de hacer, y parece una visión tomada de la CIE.

### **Repercusiones en la investigación**

Estas dudas de los tesauros y clasificaciones se expresan en la investigación: si generalmente el paciente no es capaz de aclarar qué quiere decir cuando dice “estoy mareado”, tampoco el médico sabe exactamente qué significa la palabra “mareo” en el título de un artículo biomédico, así, según el trabajo el “mareo” está indiferenciado de otros síntomas como la debilidad<sup>15,43-45</sup> o los problemas del equilibrio<sup>6,46</sup>, o significa cualquier sensación inespecífica de incomodidad o disconfort en relación con el espacio y la postura<sup>47</sup>; en las definiciones se excluye la ilusión de movimiento, pero en la mayoría de

---

\* S.A.I. del latín *sine alter indicatio*, i.e. sin más especificaciones.

trabajos se incluye<sup>16,18,48,49</sup> y en otros se alude exclusivamente a la ilusión de movimiento rotatorio<sup>50</sup>; y paradójicamente en trabajos sobre el mareo incluso puede no exigirse que el paciente presente el síntoma<sup>47,51,52</sup> o lo más frecuente: se asume el significado del término sin mayores aclaraciones<sup>14,53,54</sup>. En los trabajos con pacientes originales con *mareo*, lo realmente difícil es encontrar uno que considere la misma definición que los tesauros o los consensos.

En general lo datos de los pacientes se presentan juntos independientemente de si el síntoma principal es mareo, vértigo o inestabilidad<sup>46,55</sup>, sin otras especificaciones sobre el síntoma del paciente, lo cual puede traducir que no se percibe valor en distinguir unas expresiones de otras.

También hay diferencias entre la literatura científica americana y europea, mientras que la europea suele contemplar al mareo como un síntoma distinto del vértigo o la inestabilidad, en la americana se suele considerar el mareo como un término más amplio que los engloba<sup>16</sup>, en la literatura asiática<sup>5</sup> y australiana<sup>56</sup> también puede verse esta apreciación del mareo como un término que engloba a otros.

La imprecisión del paciente ha llegado incluso a ser documentada al menos en el marco de la urgencia hospitalaria<sup>57</sup>, al punto de que hay una tendencia en la literatura médica a abandonar la distinción entre el mareo y el vértigo<sup>16</sup> o a referirse a ellos uniéndolos con un guión o una barra (“mareo-vértigo” o “mareo/vértigo”)<sup>56,58-60</sup> e incluso autores que proponen dejar de pedir al paciente que matice “qué quiere decir con *mareado*”, o al menos restarle importancia a la pregunta<sup>61</sup>.

En este contexto, en fecha tan reciente como 2009 el Comité para la Clasificación de la Patología Vestibular de la Bárány Society, en su camino a crear una clasificación nosológica, publica primero un documento con el que se pretende disponer de definiciones explícitas y consensuadas de los síntomas fundamentales de este tipo de patologías, entre ellos el mareo y el vértigo<sup>38</sup>. Es de destacar que se afirma que la nomenclatura vestibular sigue *en pañales* [lit. “*In its infancy*”].

En el proceso uno de los principios que se siguieron fue utilizar definiciones tan puramente fenomenológicas como fuera posible evitando referencias a teorías patofisiológicas, y evitar tanto el solapamiento como la jerarquía entre síntomas. Este principio ha hecho que se consideren mareo y vértigo como síntomas independientes y que se rechace el uso de mareo como término englobador, como puede apreciarse en la tabla 3.

Según este consenso se define mareo (no vertiginoso) [(*non-vertiginous*) *dizziness*] como la sensación de desorientación espacial alterada sin sensación de movimiento. Esta definición no incluye las sensaciones vertiginosas, y el término no debe tampoco ser utilizado cuando la sensación es de pérdida de consciencia inminente (presíncope).

Es también de notar que en la categoría 4, síntomas posturales, 4.3 y 4.4 son caídas o casi caídas relacionadas con el equilibrio, no siendo eventos puramente fenomenológicos ni exactamente equiparables al síncope o al presíncope.

Tabla 3: Clasificación de síntomas vestibulares

1. <b>Vértigo</b>	1.1. Espontáneo 1.2. Desencadenado
2. <b>Mareo</b>	2.1. Espontáneo 2.2. Desencadenado
3. Síntomas vestibulo-visuales	3.1. Vértigo externo [ <i>External vertigo</i> ] 3.2. Oscilopsia 3.3. Decaimiento visual [ <i>Visual lag</i> ] 3.4. Inclinación o lateralización visual [ <i>Visual tilt</i> ] 3.5. Confusión o desenfoque inducida por el movimiento [ <i>Movement-induced blur</i> ]
4. Síntomas posturales	4.1. <b>Inestabilidad</b> [ <i>Unsteadiness</i> ] 4.2. Pulsión direccional [ <i>Directional pulsion</i> ] 4.3. <b>Casi caída en relación con el equilibrio</b> [ <i>Balance-related near fall</i> ] 4.4. <b>Caída en relación con el equilibrio</b> [ <i>Balance-related fall</i> ]

Adaptación con énfasis añadidos de la clasificación de 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

Este esfuerzo por consensuar las definiciones de los síntomas no terminado de penetrar en la literatura médica<sup>62</sup>, y se enfrenta al menos a tres dificultades importantes: la inercia de aquellos clínicos que conciben el mareo como un síntoma de mayor amplitud que el vértigo, y que puede verse potenciada por el uso de los términos que hacen los pacientes, llamando “mareo” a múltiples síntomas que son clasificados como síntomas distintos; el hecho de que hay una tendencia en la literatura a considerar que la expresión del síntoma por parte del paciente carece de utilidad diagnóstica, utilidad que se encontraría en otros elementos de la historia como el tiempo de evolución o los factores desencadenantes<sup>62</sup>; y el hecho de que los pacientes, no vinculados a las definiciones médicas, seguirán utilizando las palabras a su arbitrio, como proceda en la sociedad a la que pertenecen -y a la que pertenecen también los médicos desde antes de ser médicos-.

### **Perfiles o subtipos de mareo y el síndrome geriátrico**

Planteo aquí a efectos de definiciones los subtipos de mareo, sin entrar en la polémica sobre su utilidad en el abordaje, que analizaremos después. Algunos detalles de su epidemiología se pueden ver más abajo en el correspondiente apartado.

El paradigma actual es, fuera de dudas razonables incluso por sus detractores<sup>61</sup>, el propuesto por Drachman y Hart en 1972, y que puede verse en la tabla 4, que clasifica el mareo en 4 perfiles: [1] sensación rotacional clara, [2] sensación de desmayo [*faint*] inminente, [3] inestabilidad o pérdida de equilibrio sin sensaciones en la cabeza y [4] sensaciones mal definidas de *cabeza flotante* [*lightheadedness*] distintas del vértigo,



síncope o inestabilidad. Aunque no definen cada perfil, otros autores lo han hecho con posterioridad<sup>63,64</sup>. Posteriormente veremos controversias que proponen modificar este paradigma.

Tabla 4: Subtipos o perfiles clásicos de mareo

Subtipo	Definición	Observaciones
Vértigo	Falsa sensación de movimiento, generalmente rotatorio, aunque no de modo imprescindible.	En ocasiones llamado <i>vértigo verdadero (true vertigo)</i>
Presíncope	Sensación inminente de pérdida de consciencia, sin llegar al síncope.	Es frecuente encontrarlo como la expresión <i>lightheadedness</i> <sup>5,81,99,116,153,218,219</sup> Falta en algún estudio <sup>6</sup>
Inestabilidad	Sensación de inseguridad en la bipedestación o marcha, generalmente con temor a una caída.	
Indiferenciado, atípico o misceláneo	Descripciones imprecisas que no pueden englobarse en ninguna de las anteriores.	Es posible encontrar este subtipo como psicógeno. El paradigma en inglés es <i>lightheadedness</i> , que puede encontrarse dando su nombre este perfil <sup>11,73,88,220</sup>

Este trabajo de Drachman y Hart ya apunta que *todos los pacientes de este grupo [déficit sensoriales múltiples] eran ancianos, y nuestra experiencia en esta serie y en paciente vistos posteriormente sugiere que los déficit sensoriales múltiples pueden ser la causa más importante del mareo que las personas mayores describen con vaguedad*<sup>12</sup>, y efectivamente parece que aquí nos encontramos con un grupo diferenciado, y al aproximarse a la literatura médica es fácilmente perceptible que hay trabajos diseñados para identificar diagnósticos concretos o causas graves, y también un cuerpo de trabajos realizados específicamente en población anciana con muy poco o ningún interés en identificar una causa última y concreta del mareo, sino más bien estudiando la limitación funcional, el impacto en la calidad de vida, la relación con las caídas y fracturas u otros aspectos.

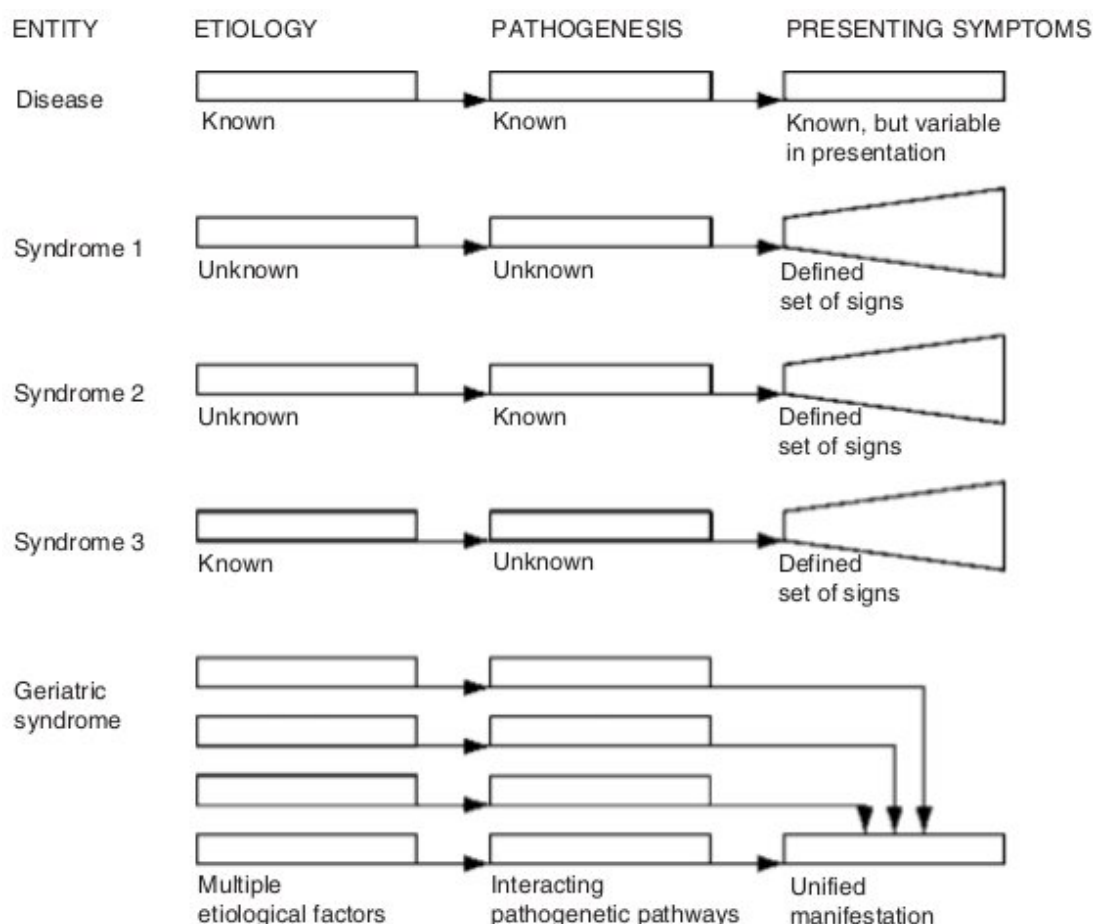
Como ya hemos dicho, el mareo es más frecuente en población anciana, en la cual la búsqueda de una causa concreta es frecuentemente infructuosa, debiendo el clínico conformarse con identificar factores que estén contribuyendo al síntoma.

En esta población se ha creado el concepto de *síndrome geriátrico*, que permite aproximarse a distintas entidades frecuentes, especialmente en ancianos frágiles, que son multifactoriales, con impacto en la calidad de vida y funcionalidad del anciano. Además, es frecuente que el síntoma principal no referencie a la condición patológica que lo causa

(como por ejemplo el *delirium* causado por una infección urinaria)<sup>65</sup>, siendo que los síndromes geriátricos son mejor concebidos como una manifestación clínica común de la interacción de distintos mecanismos patogénicos producidos por diferentes (y sumativos) factores etiológicos, como puede verse en la figura 1. Aunque por su propia definición se dan en ancianos, entre los pacientes diabéticos se pueden producir -incluyendo al mareo- en el adulto de mediana edad<sup>66</sup>

El mareo ha sido incluido entre estos síndromes geriátricos, inicialmente propuesto por Tinetti et al.<sup>67</sup>, se han identificado distintos factores de riesgo<sup>67-72</sup>: síntomas depresivos, ansiedad, alteración de la marcha y el equilibrio, hipotensión postural, historia previa de infarto miocárdico, polifarmacia, consumo de psicotropos, hipoacusia, alteraciones visuales, osteoporosis, alteraciones del sueño, alteraciones en la memoria, incontinencia urinaria, diabetes, cuya presencia conjunta aumenta el riesgo de presentar mareo. Asimismo en ancianos el mareo se presentará con más frecuencia de modo atípico o de un modo difícil de describir<sup>73</sup>. Esta visión tiene notables ventajas, como facilitar un marco conceptual que impulsa abordar factores etiológicos tratables y rehabilitadores, y algunas desventajas, como el riesgo de no diagnosticar causas específicas en aquellos pacientes en que el mareo no opere como síndrome geriátrico, sino como un síntoma de una

Figura 1: Modelo de multicausalidad interactiva en el síndrome geriátrico



Tomado de: Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-91.

©John Wiley and Sons. Reproducido con permiso.

enfermedad específica<sup>74,75</sup>. Así, por ejemplo, el vértigo posicional paroxístico puede presentarse como mareo sin vértigo verdadero<sup>76,77</sup>, es difícil de diagnosticar en ancianos<sup>55,76,78</sup>, estando infradiagnosticado<sup>79</sup> y dispone de un tratamiento eficaz.

Por esto, la conceptualización del síndrome geriátrico no debe hacer olvidar que en un anciano, incluso en un anciano frágil, el mareo puede estar operando como un síntoma concreto de una enfermedad concreta.

El mareo como síndrome geriátrico no está actualmente considerado como un “subtipo” de mareo, pero discuto esto en esta sección porque resulta difícilmente cuestionable que entre los ancianos existe una población en que el mareo tiene unas determinadas particularidades, y hablando de las características del síntoma, sus subtipos no pueden dejar fuera un grupo tan importante sin una discusión específica. En cualquier caso este grupo no podría englobarse como subtipo junto a los demás de un modo paralelo, jerárquico ni excluyente, sino más bien de un modo complementario, sin atender tanto al síntoma como al paciente que lo sufre.

### ***Fuentes de información***

Las bases de datos informatizadas son una fuente de información de gran valor en la investigación, pueden estar específicamente construidas para la investigación<sup>80</sup>, o tratarse de base de datos de práctica clínica habitual<sup>47,49,81,82</sup>. No carecen de limitaciones, especialmente las de práctica clínica habitual, entre los que caben destacar el infrarregistro<sup>83</sup>, las inexactitudes<sup>84</sup> y la variabilidad de los hábitos de registro entre profesionales<sup>85</sup>. Sin embargo entre sus ventajas, aparte de la facilidad de acceso, está que nos aproximan a la práctica clínica real<sup>84</sup>.

## Epidemiología del síntoma.

### *Paso II: epidemiología del síntoma y sus subtipos*

La frecuencia del mareo varía según la definición del mismo y el método de detección del síntoma, que puede ser indagado en el paciente o ciudadano que no consulta por ello, recogido del paciente que consulta por el síntoma, o recuperado de los registros de las historias clínicas.

Cada método implica unas características, así, las *encuestas dirigidas a ciudadanos* (encuestas telefónicas, por carta, en salas de espera...) pueden ser más cercanas a la frecuencia poblacional “real” del síntoma, aunque conllevan un riesgo de sobreestimar la frecuencia del síntoma por sesgo de apoyo (*endorsement bias*), además de informar de síntomas que pueden ser clínicamente irrelevantes.

Los *síntomas informados por el paciente*, como queja o motivo de consulta pueden ser los que aporten mayor relevancia clínica, aunque están sometidos a la variabilidad del paciente, del clínico y del medio (v.gr. el paciente puede querer consultar varios síntomas, y si las características del encuentro no se lo facilitan, alguno de ellos puede quedar silenciado).

Los *síntomas documentados por el clínico* están sometidos también al infrarregistro y características del clínico (el valor que le otorgue al síntoma, su tendencia a centrarse en un único motivo de consulta, etcétera).

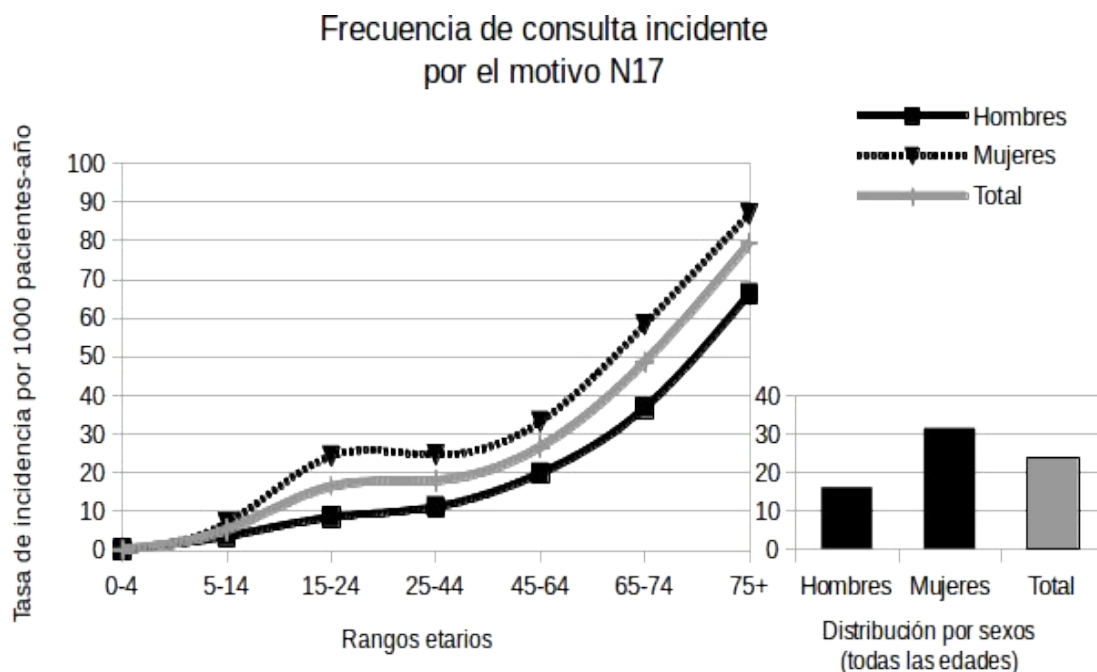
En conjunto, presentan perspectivas distintas del síntoma, la actitud del paciente y la respuesta del clínico, complementarias y no excluyentes<sup>83</sup>, y no es de sorprender esta disparidad a la luz de la ecología del cuidado médico<sup>86,87</sup>, sabiendo que la mayoría de los problemas de salud no son atendidos en consulta, y mucho menos en un hospital.

Este síntoma, generalmente episódico<sup>8,11,88-90</sup>, es en cualquier caso un síntoma frecuente, tanto en la población general en que se puede encontrar con una prevalencia en torno al 23-38%<sup>56,91-96</sup>, como en Atención Primaria, en que responde del 2,5-8% de las consultas<sup>1,97,98</sup>, en la urgencia hospitalaria donde motiva aproximadamente el 2,5-4% de consultas<sup>5,58,60,99</sup> y en Atención Especializada, en que puede constituir el 9% de las consultas de una consulta general de neurología<sup>100</sup> y aun siendo un síntoma, el 5º diagnóstico más frecuente<sup>101</sup>

Su incidencia se sitúa aproximadamente en el 3% poblacional<sup>95,96</sup>, el 4-5% en Atención Primaria<sup>97,102</sup> y el 3-4% en la urgencia hospitalaria<sup>5,99</sup>, la tasa de incidencia procedente del Amsterdam Transition Project<sup>103</sup> puede consultarse en la figura 2.

En el *ranking* de motivos de consulta en Atención Primaria, ocupa lugares privilegiados entre la 15ª y 21ª posición (Malta 15ª<sup>96</sup>, Holanda 17ª<sup>103</sup>, Serbia 21ª<sup>96</sup>), o incluso más altas como la 10ª<sup>104</sup>.

Figura 2: Tasas de incidencia de mareo en el Amsterdam Transition Project



Realizado a partir de los datos libremente disponibles en [transitieproject.nl](http://transitieproject.nl) motivo N17: episodio de cuidado cuyo motivo de consulta (Reason For Encounter) fue codificado con la rúbrica N17 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria.

Como puede apreciarse en la figura 2 es más frecuente en mujeres que en hombres<sup>105</sup>, siendo así tanto en población general<sup>56,93,95,106-108</sup> como en Atención Primaria<sup>73,88,97,109,110</sup>, la urgencia hospitalaria<sup>5,15,49,53,111,112</sup> y atención especializada<sup>113-117</sup>, con una relación aproximada mujer:hombre de 3:2, aunque en los muy ancianos (>85años) la frecuencia entre sexos se iguala<sup>97</sup> y el aumento en la prevalencia con la edad es menos notable en mujeres que en hombres<sup>118</sup>.

Su frecuencia aumenta con la edad: si en adultos jóvenes la prevalencia es del 2-16%\*<sup>1,93,109,118</sup>, en ancianos aumenta al 7-30%<sup>1,92,97,108,109,119,120</sup> y la incidencia al 5-20%<sup>46,97</sup> en este grupo ocupa la 6ª (mujeres) y 7ª (hombres) posición de los motivos de consulta más frecuentes<sup>121</sup>, y especialmente en los muy ancianos<sup>109</sup>, con prevalencias progresivamente mayores del 33% a los 70 años al 50% a partir de los 85<sup>106</sup>, llegando a ser el 3º (mujeres) y 4º (hombres) motivo de consulta más frecuente<sup>121</sup>. Aunque existe algún trabajo en que este aumento en la prevalencia en los muy ancianos sólo se ha apreciado de modo débil<sup>91</sup> o incluso inexistente<sup>70</sup>, sin embargo en éste último trabajo la orientación se dirigía más al equilibrio y la pregunta realizada para valorar la presencia de mareo fue "con qué frecuencia tiene problemas con el mareo cuando camina a nivel", con lo que puede no estar recogiendo cabalmente la información de otros pacientes con mareo.

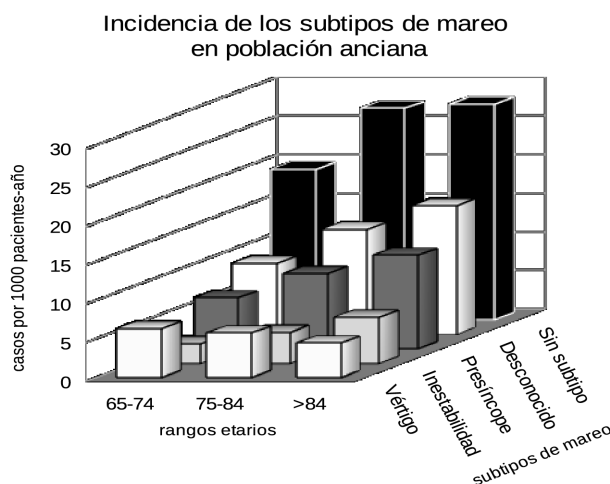
En la población pediátrica, aunque la información epidemiológica es escasa y más dirigida al vértigo<sup>122,123</sup>, en general no es un síntoma muy habitual, no estando entre los primeros 25 motivos de consulta a lo largo de un año en un centro de salud<sup>124</sup>, aunque es de destacar que la frecuentación en pediatría es inversamente proporcional a la edad, y el

\* Nótese que en el adolescente y adulto joven, la diferencia entre hombres y mujeres es muy notable, tanto a nivel de incidencia (véase figura 2, datos del *Amsterdam Transition Project*) como de prevalencia<sup>93</sup>, llegando un estudio a diferencias del 3% (hombres) al 25% (mujeres)<sup>118</sup>

mareo es un síntoma infrecuente en el niño pequeño. En el niño mayor es menos infrecuente<sup>123</sup>, así como en el adolescente, en el que con frecuencia el diagnóstico final es psicossomático<sup>125</sup>, con predominio en el sexo femenino<sup>125,126</sup>

Como puede verse en la figura 3, y en Jönsson et al 2004<sup>106</sup> las distintas formas de mareo son más frecuentes a mayor edad, especialmente la inestabilidad, con la notable excepción del vértigo (considerado en estos artículos una forma de mareo, véase el capítulo sobre la definición del síntoma), aunque un trabajo encontró que el vértigo vestibular aumentó con la edad<sup>95</sup>

Figura 3: Subtipos de mareo en población anciana



Para cerrar este apartado e introducir la discusión sobre la historia natural del síntoma, hemos anotado cómo su epidemiología se ve influida por el método para detectarlo y del nivel asistencial en que nos encontramos. También se ve influida su gravedad por cómo son seleccionados los pacientes, de modo que en la práctica clínica, un paciente con mareo puede tener una prevalencia del 2% de patología neurológica grave si está siendo atendido por un médico general, y sin embargo un 20-21% si está siendo atendido por un neurólogo al que se ha interconsultado<sup>82,112</sup>.

Realizado a partir de los datos publicados por Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, Bindels PJ, Horst HE van der. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. BMC Fam Pract. 2010;11:2

Esto no puede olvidarse dadas sus enormes implicaciones, y que ilustraremos con dos ejemplos:

1. Royl et al, en una urgencia hospitalaria, recabando datos de los pacientes con mareo en que se ha consultado al neurólogo, analizan la información de aquellos en los que disponen de información longitudinal, i.e. aquellos que ingresaron o que reconsultaron en urgencias, y con los datos de estos pacientes doblemente seleccionados en un hospital universitario encuentran que de 16 pacientes en que se sospechó neuronitis vestibular, en 5 el diagnóstico final fue de ictus/AIT, proponiendo para este diagnóstico un número de neuroimágenes necesario para detectar ictus de 3 o 4, y concluyen con la sugerencia de que la RMN se realice en general a los pacientes en que se sospeche neuronitis vestibular<sup>112</sup>
2. Paksoy 2004 et al, en una muestra no descrita -que se *intuye* perteneciente a Atención Especializada- de pacientes con síntomas de mareo o vértigo a los que se había realizado angio resonancia magnética, tras excluir a aquellos con una causa conocida, identifican un 11% de pacientes con anomalías morfológicas congénitas de las arterias vertebrales distales, concluyendo que *el daño isquémico del tronco encefálico puede evitarse [...] realizando [...] angio resonancia magnética [...] de pacientes con quejas inespecíficas de mareo o vértigo*<sup>127</sup>

El objetivo de estos ejemplos no es en ningún caso desmerecer el valor de trabajos que arrojan luz sobre distintos aspectos de la atención al paciente con mareo, ni cuestionar la pertinencia de la angio resonancia magnética en determinados pacientes, sino mostrar que realizar recomendaciones generales extraídas de pacientes muy seleccionados puede no ser apropiado, así como destacar el valor de la información epidemiológica. Pues si el objetivo es ofrecer al clínico información, herramientas y en última instancia recomendaciones para tomar decisiones en el paciente concreto, hemos de recordar que sus decisiones y razonamientos harán uso extensivo de los riesgos sospechados para ese paciente .

## **Paso II: pronóstico**

En un síntoma como el mareo el concepto de buen o mal pronóstico se puede valorar de modos distintos. Así, una causa grave (v.gr. un ictus) se puede entender como “mal pronóstico”, pero también la falta de causa diferenciada con mucha limitación es un “mal pronóstico”, y una causa aparentemente benigna pero que determina una caída y fractura de fémur implicaría asimismo un “mal pronóstico”.

De este modo no es de sorprender que los trabajos realizados en la urgencia hospitalaria enfatizan la identificación de diagnósticos y muy especialmente de diagnósticos graves<sup>5,6,15,49,99,111,128,129</sup>, mientras que en Atención Primaria es más probable que se estudie el impacto sobre la calidad de vida, cronicidad, funcionalidad o riesgo de caídas<sup>11,110,130–133</sup>.

Veremos primeramente que el pronóstico del síntoma mareo es generalmente benigno [pronóstico, paso II], y después de repasar sus causas más frecuentes [causas, paso III], discutiremos las características del síntoma en relación con el diagnóstico que ahora nos compete: el mareo vascular [paso IV].

## **Un pronóstico generalmente benigno.**

El riesgo de presentar variables “duras” como mortalidad o ictus es bajo en población general en los estudios sobre síntomas<sup>102</sup>, y también en atención primaria, en que es habitual que 1) los casos más leves y más frecuentes están más representados, 2) algunos casos más graves es probable que acudan a los servicios de urgencias y 3) los pacientes con mareo crónico estén más representados.

Su pronóstico es generalmente benigno en términos de mortalidad o morbilidad mayor, el único trabajo realizado en Atención Primaria con sujetos con mareo incidente no identificó ningún caso de muerte en los 66 pacientes seguidos a 6 meses, aunque hubo un paciente remitido a urgencias por sospecha de AIT del que no conocemos su evolución<sup>11</sup>. Dos trabajos con tamaños muestrales de 100 y 140 pacientes con mareo encontraron cada uno un caso de fallecimiento durante el seguimiento (uno durante un año, el otro 6 meses)<sup>73,89</sup>. Otro estudio con 417 ancianos sin grupo control perdió 17 pacientes (4%) por mortalidad durante el seguimiento a 6 meses.

Un trabajo en el ámbito de la urgencia con seguimiento a 6 meses de 99 sujetos identificó 3 casos de mortalidad y 9 de morbilidad mayor<sup>134</sup>

Dos trabajos con seguimiento a un año y grupo control tenían tamaños muestrales de unos 1000 sujetos totales y no hallaron diferencias en variables duras: Tinetti et al.<sup>135</sup>, en mortalidad ni hospitalización en 261 pacientes con mareo aunque todos ellos muy

ancianos (>72 años) y con mareo crónico. Y Sloane et al.<sup>91</sup>, tampoco en mortalidad (2,7% vs 3,0%) ni institucionalización (3,1% vs 2,9%) en una muestra de 259 ancianos con mareo en que más de un tercio presentaba mareo crónico.

### **Pero relevante**

El mareo impacta negativamente en la salud autopercebida de los pacientes<sup>135</sup>, produciendo limitación y deterioro de la calidad de vida<sup>11,52,108,136-138</sup>, especialmente en mujeres y ancianos y en pacientes con comorbilidad psiquiátrica<sup>8,139,140</sup>.

En los ancianos produce mayor riesgo de caídas<sup>135,141,142</sup>, fracturas<sup>143</sup>, y también de temor a las caídas<sup>131</sup>.

Los estudios realizados sobre casos no incidentes han identificado que la mayoría de los pacientes mejorarán espontáneamente, y así se han identificado síntomas recurrentes o persistentes en 20-34%<sup>8,94,144</sup> y aproximadamente en 30% más limitación durante el seguimiento<sup>94,144</sup>. Sin embargo el único trabajo realizado en atención primaria que exigía casos incidentes, arrojó un resultado distinto, con 2 tercios de los pacientes que seguían presentando el síntoma a los 6 meses, aunque se trataba exclusivamente de población anciana<sup>11</sup>.

Más allá de la controversia sobre si la mayoría de los pacientes desarrollará o no cronicidad, la cantidad total de pacientes que sufren mareo crónico es muy relevante, y es un grupo muy representado en general en los estudios<sup>1,130,145</sup>

En resumen, su pronóstico es generalmente benigno en términos de mortalidad o morbilidad mayor, y aunque con impacto variable en la calidad de vida y la limitación, la mayoría de los pacientes no sufrirán impacto relevante. Sin embargo es significativamente mayor que el de la población sin mareo, y dada la gran prevalencia del síntoma, este porcentaje de pacientes constituye un problema clínico de gran relevancia. Además, como veremos más adelante, está por aclarar hasta dónde llega la relación del mareo con los eventos cerebrovasculares.



## Historia natural del síntoma.

### ***Paso III: causas***

El siguiente paso consistiría en conocer las causas que se pueden presentar con el síntoma mareo y sus criterios diagnósticos. Como virtualmente cualquier enfermedad puede asociar mareo, revisaremos las causas que han sido encontradas en los trabajos que seleccionaron a los pacientes por la presencia de mareo.

Los criterios diagnósticos de cada entidad exceden el objetivo de este trabajo, y aunque para algunas entidades, como la migraña vestibular, ya se dispone de criterios consensuados, para otras, como el mareo cervical o el mareo crónico subjetivo<sup>146</sup>, persiste la controversia.

Las causas a las que se ha atribuido el mareo difieren considerablemente en unos y otros estudios según el ámbito, selección de la muestra y métodos aplicados como puede comprobarse en la tabla 5, en que se muestran las causas encontradas en los trabajos identificados que seleccionaron pacientes por la presencia del síntoma mareo. Las causas son expresadas como porcentaje de los pacientes con mareo. Cuando el trabajo presenta datos separados de aquellos que tienen mareo no vertiginoso se recaban solo estos pacientes, pero si no, se toman todos los pacientes del estudio, lo cual “ensucia” la tabla, como se ha comentado más arriba hablando acerca de la investigación del síntoma.

Un trabajo del ámbito de la atención especializada<sup>147</sup> fue publicado después de finalizada la revisión bibliográfica, y se identificó posteriormente, por lo que no está reflejado en la tabla 5. En este trabajo se evaluaron las causas de mareo en 731 pacientes mayores de 70 años, encontrando algún diagnóstico para el mareo en 620 pacientes (84,8%) entre los que se identificaron 695 causas (112,1%). Las causas más frecuentes fueron el VPPB (27,6%), la hiperventilación o ansiedad (15,3%) y la falta de diagnóstico (15,2%). El origen “vascular central” se atribuyó al 5,2% basado en la historia del paciente y en hallazgos de la exploración neurológica o de la RMN.

Respecto del origen multicausal, hay trabajos que encontrando diversos factores contribuyentes al mareo no encuentran ninguna causa con suficiente repercusión aislada en el paciente para considerarla responsable del mareo, y consideran el origen como multicausal. En otros trabajos anotan cada causa por separado, sin considerar un “diagnóstico multicausal”. Así, por ejemplo, en el artículo de Maarsingh et al.<sup>97</sup> No hay pacientes en la casilla correspondiente al diagnóstico multicausal, pero hay un 2,8% de pacientes en que se han encontrado 2 o más diagnósticos fundamentales. Similar circunstancia en el de Herr y colegas<sup>148</sup>, que en el 18,4% de los pacientes identificaron 2 o más diagnósticos fundamentales sin atribuírselos aisladamente a la conceptualización multicausal, o en van Leeuwen y Bruintjes<sup>147</sup>, con un 25% con al menos 2 causas. El número total de diagnósticos cuando es superior al de pacientes permite aproximarse a la multicausalidad, como en el trabajo de Colledge et al.<sup>90</sup> en que encuentran más del doble de diagnósticos que de pacientes.

Cuando se recoge información prospectiva, el diagnóstico del paciente puede verse modificado durante la evolución<sup>149</sup>, lo cual constituye una debilidad de los trabajos orientados al diagnóstico de diseño transversal<sup>17</sup>.

Tabla 5: Causas de mareo según el nivel asistencial: el primer nivel

Características	Mediana	Maarsingh	Colledge	Sloane	Kroenke
<b>Primer autor</b>					
<b>Año</b>	.	2010	1996	1994	1992
<b>Ámbito</b>	.	AP	Pobl. gral.	AP	AP/urg/AE
<b>Longitudinal (L) o Transversal (T)</b>	.	T	T	L	T
<b>Prospectivo (P) o Retrospectivo(R)</b>	.	R	P	P	P
<b>Número de sujetos con mareo</b>	146	1708	149	142	100
<b>Número total de causas*</b>	239	1731	338	140	100
<b>Porcentaje total de causas†</b>	100,7	101,3	226,8	98,6	100,0
<b>Patología vestibular periférica</b>	21,8	11,9	4,0	31,7	33,0
<b>VPPB</b>	7,1	.	4,0	7,1	16,0
<b>Síndrome de Menière</b>	4,0	.	.	.	4,0
<b>Neuritis vestibular o laberintitis</b>	12,9	.	.	22,9	3,0
<b>Otra patología vestibular</b>	10,0	.	.	10,0	10,0
<b>Patología SNC</b>	11,1	3,6	70,5	11,3	11,0
<b>ACV + AIT</b>	5,6	3,6	.	5,6	10,0
<b>AIT</b>	3,5	2,0	.	4,9	.
<b>ACV</b>	1,6	1,6	.	0,7	2,0
<b>Ictus isquémico</b>	2,0	.	.	.	2,0
<b>Ictus hemorrágico</b>	.	.	.	.	.
<b>Migraña y migraña vestibular</b>	1,0	.	.	.	1,0
<b>Sangrado extraparenquimatoso</b>	.	.	.	.	.
<b>Noplasia intracraneal</b>	.	.	.	.	.
<b>Enfermedad desmielinizante</b>	.	.	.	.	.
<b>Otra patología SNC</b>	.	.	.	.	.
<b>Patología cardiovascular</b>	10,7	10,7	9,4	14,8	.
<b>Hipotensión ortostática</b>	5,7	1,9	9,4	.	.
<b>Neuromediado‡</b>	.	.	.	.	.
<b>Hipertensión arterial</b>	1,8	1,5	.	2,1	.
<b>Arritmia</b>	0,9	0,9	.	.	.
<b>Otra patología cardiovascular</b>	6,3	6,3	.	.	.
<b>Psicógeno</b>	15,2	5,7	32,2	13,4	17,0
<b>Otras causas</b>	29,0	30,4	106,7	27,5	18,0
<b>Medicación o tóxicos</b>	3,6	3,0	.	4,3	.
<b>Patología visual</b>	15,4	.	15,4	.	.
<b>Endocrino-metabólica§</b>	1,6	1,8	.	1,4	.
<b>Anemia</b>	65,8	.	65,8	.	.
<b>Cervicogénico</b>	2,1	.	.	2,1	.
<b>Otros</b>	25,5	25,7	25,5	.	18,0
<b>Multicausal  </b>	13,0	.	.	.	13,0
<b>Causa desconocida</b>	8,0	39,0	4,0	.	8,0

Tabla 5(continuación): Causas de mareo según el nivel asistencial: la urgencia hospitalaria

Mediana	Chase	Navi	Royl	Cheung	Newman-Toker	Kerber	Lam	Herr	Madlon-Kay	Skiendzielewki
.	2014	2012	2011	2010	2008	2006	2006	1989	1985	1980
.	urg	urg	urg	urg	urg	urg	urg	urg	urg	urg
.	L	T	L	L	T	T	T	L	L	T
.	P	R	R	P	R	R	P	P	R	R
269	473	907	124	413	9472	1666	104	125	121	106
137	30	916	124	413	5213	53	152	149	121	111
100,0	6,3	101,0	100,0	100,0	55,0	3,2	146,2	119,2	100,0	104,7
24,0	.	32,4	28,2	11,6	6,5	.	.	44,0	24,0	10,4
6,6	.	8,6	8,1	2,7	0,9	.	23,0	.	6,6	3,8
0,8	.	0,4	3,2	1,9	0,3	.	.	0,8	.	.
7,0	.	3,0	15,3	7,0	5,3	.	69,0	.	.	.
12,7	.	20,4	1,6	.	.	.	8,0	43,2	17,4	6,6
7,0	5,9	13,9	55,6	6,3	3,2	3,2	7,7	8,8	1,7	11,3
4,8	3,0	5,1	41,9	5,1	2,0	.	4,8	4,8	.	.
1,3	.	1,0	.	0,7	1,6	.	.	1,6	.	.
3,6	3,0	4,1	.	4,4	0,4	.	4,8	3,2	.	.
2,9	3,0	2,8	.	.	.	.	.	.	.	.
0,9	.	0,9	.	.	.	.	.	.	.	.
2,1	.	4,1	3,2	0,7	1,0	.	.	.	.	.
0,7	0,4	.	1,6	.	0,0	.	.	.	.	0,9
1,1	1,5	0,7	2,4	0,5	.	.	.	.	.	.
0,3	0,4	0,2	6,5	.	0,1	.	.	.	.	.
3,4	0,6	3,9	.	.	.	.	2,9	4,0	1,7	10,4
14,1	0,4	17,2	.	24,2	12,1	.	30,8	16,0	6,6	10,4
1,9	.	13,3	.	.	0,6	.	.	.	.	1,9
4,8	.	.	.	8,2	6,6	.	4,8	.	0,8	2,8
5,0	.	1,1	.	5,3	.	.	17,3	.	.	4,7
3,1	.	2,4	.	.	3,1	.	5,8	3,2	0,8	.
2,3	0,4	0,3	.	10,7	1,7	.	2,9	12,8	5,0	0,9
4,0	.	2,4	4,8	1,9	1,4	.	3,8	10,4	4,1	17,0
25,9	.	13,1	11,3	25,4	9,4	.	56,7	29,6	26,4	50,0
4,6	.	5,1	0,8	.	0,7	.	.	7,2	4,1	13,2
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
1,9	.	2,0	.	1,5	6,9	.	.	4,0	1,7	1,9
2,1	.	1,1	.	0,7	1,8	.	.	2,4	7,4	2,8
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
14,6	.	5,0	10,5	23,2	0,1	.	56,7	16,0	13,2	32,1
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22,5	.	21,9	.	30,5	22,5	.	47,1	10,4	37,2	5,7

Tabla 5 (continuación): Causas de mareo según el nivel asistencial: atención especializada

Características	Mediana	Zhao	Bronstein	Somefun	Ardiç	Abdul-Baqui	Eckhardt-Henn
	Primer autor	Año	Ámbito	Longitudinal (L) o Transversal (T)	Prospectivo (P) o Retrospectivo(R)	Número de sujetos con mareo	Número total de causas*
	.	2011	2010	2010	2006	2004	2003
	.	AE	AE	AE	AE	AE	AE
	.	T	T	T	L	T	T
	.	R	P	P	P	P	P
	295	619	400	102	518	108	189
	342	606	419	102	809	264	178
	102,4	97,9	104,8	100,0	156,2	244,4	94,2
<b>Patología vestibular periférica</b>	45,1	56,7	37,8	75,5	67,2	27,8	27,5
VPPB	24,5	26,5	28,3	28,4	16,2	.	4,8
Síndrome de Menière	7,9	13,2	.	21,6	19,3	.	2,1
Neurónitis vestibular o laberintitis	4,4	7,9	6,5	.	8,7	.	.
Otra patología vestibular	10,9	9,0	3,0	25,5	.	.	20,6
<b>Patología SNC</b>	19,8	30,5	15,5	2,9	29,7	25,9	13,8
ACV + AIT	4,6	3,1	2,5	2,0	.	4,6	.
AIT	3,2	.	.	.	.	.	3,2
ACV	3,3	3,1	2,5	2,0	.	4,6	.
Ictus isquémico	.	.	.	.	.	.	.
Ictus hemorrágico	.	.	.	.	.	.	.
Migraña y migraña vestibular	3,6	16,3	5,0	.	13,7	.	2,1
Sangrado extraparenquimatoso	.	.	.	.	.	.	.
Noplasia intracraneal	1,4	.	.	.	.	.	.
Enfermedad desmielinizante	1,6	.	1,0	.	.	.	.
Otra patología SNC	9,8	11,1	7,0	1,0	.	.	8,5
<b>Patología cardiovascular</b>	4,6	4,7	1,3	.	4,6	80,6	.
Hipotensión ortostática	2,5	.	1,3	.	.	.	.
<b>Neuromediado<sup>‡</sup></b>	23,0	.	.	.	.	.	.
Hipertensión arterial	4,6	.	.	.	4,6	.	.
Arritmia	2,9	.	.	.	.	.	.
Otra patología cardiovascular	7,9	4,7	.	.	.	.	.
<b>Psicógeno</b>	9,0	3,6	4,0	2,0	9,1	11,1	52,4
<b>Otras causas</b>	4,9	2,4	.	17,6	38,6	97,2	0,5
Medicación o tóxicos	3,9	.	.	.	.	.	.
Patología visual	0,9	0,5	.	.	.	.	.
Endocrino-metabólica <sup>§</sup>	1,4	.	.	.	.	.	.
Anemia	.	.	.	.	.	.	.
Cervicogénico	5,3	.	.	17,6	9,3	33,3	0,5
Otros	4,1	1,9	.	.	.	.	.
<b>Multicausal<sup>  </sup></b>	4,8	.	9,5	.	.	.	.
<b>Causa desconocida</b>	13,4	.	36,8	2,0	6,9	1,9	.

Tabla 5 (continuación): Causas de mareo según el nivel asistencial: atención especializada

Bath	O'Mahony	Davis	Katsarkas	Auramo	sloane	Belal	Nedzelski	Montandon	Drachman
2000	1998	1994	1994	1993	1989	1986	1986	1984	1972
AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE	AE
T	L	L	T	T	T	T	L	T	T
P	P	P	R	P	R	R	R	R	R
812	9	117	1194	173	116	740	2222	1000	104
931	9	125	1357	173	133	698	1942	991	115
114,7	100,0	106,8	113,7	100,0	114,7	94,3	87,4	99,1	111,0
77,6	.	47,9	63,7	97,1	45,1	10,9	36,2	19,4	38,0
29,9	.	26,5	44,4	1,7	22,6	.	17,1	7,1	.
4,4	.	4,3	4,6	47,4	7,5	8,2	9,8	4,6	.
10,5	.	3,4	2,0	0,6	7,5	0,7	3,2	4,4	.
32,8	.	13,7	12,7	47,4	7,5	2,0	6,1	3,3	.
13,4	.	24,8	15,2	.	27,1	2,8	4,1	39,9	24,0
3,1	.	6,8	7,2	.	14,3	.	0,9	17,8	5,0
.	.	.	1,8	.	.	.	.	14,2	.
3,1	.	.	5,4	.	14,3	.	.	3,6	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	0,1	.	.	.	.	0,5	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
0,6	.	3,4	1,4	.	.	.	.	1,4	.
2,2	.	.	0,3	.	.	.	.	5,1	.
7,5	.	14,5	11,6	.	12,8	2,8	3,2	15,1	19,0
.	77,8	8,5	.	.	2,3	.	1,6	.	4,0
.	22,2	3,4	.	.	.	.	1,6	.	.
.	44,4	.	.	.	1,5	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	5,1	.	.	0,8	.	.	.	.
.	11,1	.	.	.	.	.	.	.	.
9,0	.	2,6	.	.	9,0	.	21,1	.	33,0
1,4	.	4,3	10,0	2,9	3,0	80,5	5,5	10,7	3,0
1,4	.	7,7	.	.	2,3	.	.	5,6	.
.	.	0,9	.	.	0,8	.	.	1,0	2,0
.	.	1,7	.	.	.	.	.	.	1,0
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	0,7	.	1,4	.
.	.	.	10,0	1,2	.	79,9	5,5	2,7	.
.	.	.	0,2	.	.	.	.	.	.
13,3	22,2	12,0	24,6	.	13,5	.	18,9	29,1	9,0

Tabla 5 (continuación): Causas de mareo según el nivel asistencial

Las causas con expresadas como porcentajes respecto del número de sujetos con mareo

AP: Atención Primaria. Pobl. gral.: Población general. Urg: Urgencias. AE: Atención Especializada. VPPB: Vértigo Posicional Paroxístico Benigno. SNC: Sistema Nervioso Central. ACV: Accidente Cerebrovascular. AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

\* incluye el origen multicausal y el origen desconocido

† la suma total de causas entre el número de sujetos con mareo, como porcentaje

‡ Incluye vasovagal e hipersensibilidad del seno carotídeo

§ Incluye alteraciones hidroelectrolíticas

|| Ver el texto para matizaciones sobre el significado de multicausal.

### **Paso III: clasificación**

A la hora de plantear clasificaciones, ante la carencia de datos histopatológicos, radiográficos, fisiológicos u otros estándares objetivos, en el mareo será hace imprescindible apoyarse fundamentalmente en el material procedente de la historia clínica<sup>38</sup>. Para clasificar según patrones de presentación del síntoma, es preciso asumir que existen patrones de presentación del síntoma, que son identificables en base a información clínica o demográfica y que se relacionan con diferencias en variables de resultado<sup>145</sup>.

En el caso del mareo -y seguramente en mayor o menor grado para todos los síntomas-, que existen distintas formas de presentación del síntoma es un hecho incuestionable. y difícilmente algún clínico que haya encarado el síntoma mareo habrá dejado de notar la diferencia entre el anciano con mareo de larga evolución que ha empezado a usar bastón “por si acaso, no sea que me caiga”; el paciente que consulta porque “tengo la tensión desajustada, porque yo, cuando la tensión se me desajusta, me lo noto en los mareos”; y el paciente que presenta “un mareo así como mareo, y luego la cabeza como un malestar, pero no fuerte, así en toda la cabeza...” Sin embargo, más allá de admitir la variedad de presentaciones un asunto mucho más complejo es delimitar categorías clasificatorias que presenten diferencias pronósticas o etiológicas y por tanto sugieran diferentes abordajes diagnóstico-terapéuticos.

### **Abordaje orientado por la cualidad del síntoma**

La clasificación de Drachman y Hart en cuatro perfiles: vértigo, inestabilidad, presíncope y atípico<sup>12</sup> es, como se ha dicho, el estándar actual en libros de texto y artículos de revisión<sup>1,3,64,150</sup>, y es utilizado en la práctica clínica<sup>151</sup> y la investigación<sup>5,152</sup>.

Surgió como un intento de alcanzar el diagnóstico de los pacientes con mareo a través de un abordaje sistemático, con el mínimo de pasos necesarios, y arrojando por vez primera una frecuencia de diagnósticos alcanzados sorprendentemente alta.

Esta clasificación responde a una percepción clínica de sobre las diferencias entre distintos pacientes, y seguramente todos los clínicos habituados a atender pacientes con mareo pueden imaginar al “paciente prototipo” de cada uno de los perfiles, reconociéndolo como pacientes reales que probablemente han atendido recientemente. Aunque si se ha de argumentar en base a percepciones clínicas, sin duda también se puede pensar en otros muchos (probablemente muchos más) pacientes que encajan en varias -o en

ninguna- de esas categorías.

Puesto que entre los atributos de una clasificación no está ser cierta o falsa, sino ser útil o no, revisaremos sus apoyos y críticas, así como algunas alternativas propuestas.

### **Apoyos**

Una defensa es que se basa en las expresiones del propio paciente, intentando matizar el síntoma, que es una de las cosas más ciertas que tenemos sobre los pacientes, y de las que en general más guían los diagnósticos en Medicina.

En este sentido, un trabajo que auditaba la calidad de las historias en Atención Primaria encontró que aquellas que tenían los síntomas expresados con sus propias palabras tenían mayor probabilidad de haber alcanzado un diagnóstico para el mareo<sup>81</sup>, aunque podría argumentarse que se puede tratar de un confusor, y que el médico que “se ha tomado en serio” al paciente para recabar su historia también “se ha tomado en serio” el proceso diagnóstico.

En algunos estudios, los pacientes que consultaban por alguno de los perfiles presentaron diferencias en las variables de resultado:

Un estudio identificó que los pacientes con inestabilidad presentaban más caídas y tenían peores resultados en las pruebas de equilibrio<sup>141</sup>. Otros dos trabajos, realizados en el ámbito de la urgencia hospitalaria, identificaron con más frecuencia patología neurológica grave<sup>129</sup> o bien ictus/AIT<sup>6</sup> en los pacientes cuyo síntoma fue inestabilidad.

En Atención Primaria, un estudio halló que en los pacientes cuya descripción del mareo era inestabilidad a los 3 meses había con mayor frecuencia un impacto importante en la limitación de las actividades<sup>8</sup>, aunque otro trabajo encontró mayor limitación en los pacientes que presentaron vértigo<sup>94</sup>.

Otro trabajo identificó que los diagnósticos cardiovasculares eran más frecuentes si se presentaban algunos datos, entre los que se encontraba el mareo presincojal. En este mismo trabajo, la presencia de vértigo se relacionó con patología vestibular periférica<sup>153</sup>.

Como se puede comprobar las pruebas en la literatura que argumenten sobre su capacidad de discriminar poblaciones con diferentes pronósticos no son excesivamente fuertes.

Quizá su mayor fortaleza sea la comodidad a la hora de organizar el proceso diagnóstico, aunque como veremos a continuación en este punto se establece también una de sus críticas más duras: la posibilidad de conducir a errores diagnósticos por excesiva simplificación, mostrándose este carácter práctico como una espada de dos filos.

### **Controversias**

Pese a su aceptación general, es una clasificación que ha sido abiertamente controvertida desde hace años<sup>154</sup>, siendo el propio hecho de que cuarenta años después siga sin haber sido validada una dura crítica.

La primera dificultad que afronta esta clasificación es su incapacidad para clasificar

correctamente a los pacientes con mareo, pues los estudios que recogen el perfil muestran un nivel de solapamiento relevante, que expresado como porcentaje de perfiles respecto del total de pacientes oscilaría desde un razonable 115%<sup>116</sup>, o 152-162%<sup>11,90,155</sup>, hasta difícilmente aceptables 232-256%<sup>8,130</sup>.

La dificultad para clasificar a los pacientes es patente. De los 417 ancianos examinados por Dros, Maarsingh y colaboradores en Atención Primaria se registró a qué categoría corresponderían, encontrándose más de mil perfiles en los 417 pacientes<sup>130</sup>; cuando la información de los pacientes fue revisada por un médico de familia, un geriatra y un médico de residencia que clasificaron a los pacientes en los perfiles, el total de perfiles descendió a 648, lo cual se tradujo en una clara disminución del solapamiento<sup>155</sup>. Estos mismos pacientes ilustran las diferencias entre clasificar según el modo convencional en los estudios (o la clínica) y según otro modo más riguroso, por un panel de clínicos. De los 417 pacientes, el grupo misceláneo pasó de 146 a 7 sujetos (sin consenso entre los tres clínicos en 16 sujetos). Sólo el 52% de este grupo de ancianos fue asignado a un único perfil por el panel de clínicos, con un 11% satisfaciendo más de dos, y aun así la delimitación fue mucho mayor que con el procedimiento convencional, en que sólo el 15% de los 417 pacientes fue asignado a un único perfil, con un 58% satisfaciendo más de dos<sup>144</sup>. La información recogida de estos pacientes, sometida a análisis de componentes principales, hizo que los autores sugirieran una clasificación empírica alternativa en 6 perfiles, que también produce una suma de más de mil perfiles<sup>156</sup>.

Lo cual contrasta con otros estudios que han sido capaces de clasificar a cada individuo en una única categoría<sup>5,117</sup>. Aunque es cierto que pacientes más ancianos tienen más probabilidades de tener presentaciones mal definidas y más perfiles, como los pacientes comentados de Dros, Maarsingh y colaboradores, la edad solamente no explica estas diferencias.

Además, como se ha mencionado previamente, en la literatura médica inglesa, el término *lightheadedness* puede hallarse aplicado para los pacientes con presíncope y para los pacientes con mareo inespecífico (véase arriba, apartado de *perfiles*, página 8 y ss.). Incluso en el mismo artículo puede encontrarse este término aludiendo a ambos perfiles (*presyncopal lightheadedness* y *vague lightheadedness*)<sup>157</sup>.

Un estudio específicamente analizó la consistencia de las explicaciones de los pacientes con mareo atendidos en urgencias<sup>57</sup>, obteniendo poca consistencia para la asignación de los perfiles en preguntas realizadas con sutiles diferencias de forma, y mala consistencia temporal (test-retest) preguntando en dos momentos muy cercanos, encontrando también poca consistencia para el vértigo, habitualmente considerado en la práctica como un síntoma más específico. Los autores acaban concluyendo que incluso la distinción entre el vértigo y el mareo es de muy poca relevancia, y se muestran partidarios de considerar al mareo no ya como un síntoma englobador de otros -es decir, con una especie de jerarquía en que el mareo luego se pueda matizar o no como vertiginoso-, sino que prácticamente suprimen el término vértigo o utilizan mareo y vértigo unificadamente. En un esfuerzo por evitar confusiones se ha utilizado la expresión *síntomas vestibulares*<sup>62</sup> para referirse a este espectro de síntomas.

Esta clasificación tiene también la limitación de no considerar aspectos como el patrón temporal o el impacto funcional<sup>145</sup>.



Otra crítica mayor a la clasificación por perfiles o cualidad de los síntomas es su falta de capacidad para discriminar pacientes con distintas causas o pronósticos, pues aunque en el apartado inmediatamente precedente se han reflejado algunas débiles diferencias en las variables de resultado según el perfil de mareo, otros trabajos no han sido capaces de identificar diferencias respecto de la cronicidad<sup>11</sup>, el impacto<sup>114,145</sup>, ni el origen central del mareo<sup>15,99</sup>.

Sin embargo, probablemente la crítica más grave que puede recibir esta aproximación es el riesgo que puede implicar de conducir al clínico a un error diagnóstico por asumir que cada categoría de la clasificación conduce a un único brazo diagnóstico estanco de los demás, que se muestra en la tabla 6. Aunque esta clasificación no implica *per se* causalidad, el uso la asume, especialmente por médicos no especialistas, que tienden a la simplificación de las normas en aras de aplicabilidad. Así un estudio sobre actitudes

*Tabla 6: Simplificación de la orientación diagnóstica basada en la cualidad del síntoma*

Subtipo de mareo	Origen probable	Valoración orientada por sospechas
Vértigo	Vestibular	Inquirir síntomas migrañosos (vértigo migrañoso), pérdida auditiva (enfermedad de Menière o laberintitis), vértigo posicional paroxístico benigno o neuritis vestibular.
Presíncope	Cardiovascular	Indagar historia de arritmias, patología coronaria, medicación, hipotensión ortostática.
Desequilibrio	Neurológico	Buscar patología de base, revisar pauta medicamentosa, exploración visual y auditiva, buscar neuropatía.
Inespecífico	Psiquiátrico o sistémico	Indagar historia de ansiedad o depresión, realizar test provocativo de hiperventilación.

diagnósticas en médicos de urgencias, el 69% estuvo de acuerdo en que si el paciente refiere presíncope no es preciso investigar causas vestibulares, ni causas cardiovasculares si refiere vértigo. Casi la mitad de ellos (48%) afirmaron no investigar causas cerebrovasculares en el mareo indiferenciado que no asocia síntomas o signos neurológicos obvios. Estos razonamientos diagnósticos fueron más probables en aquellos clínicos que consideraron el perfil del mareo como la característica diagnóstica más importante<sup>151</sup>. En otros trabajos se ha recogido la cualidad de los síntomas sin este exceso de simplificación<sup>90,158</sup>.

## Alternativas

Una razón para la supervivencia de la clasificación de Drachman y Hart, organizada por perfiles o cualidad de los síntomas es la falta de alternativas reales.

Kruschinski, Sczepanek y colaboradores clasificaron como agudo (menor de 6 meses) y crónico<sup>121</sup>, aunque esta clasificación resulta insuficiente, y los mismos autores concluyeron que *los pacientes fueron comparables en muchos aspectos, lo cual hace esta clasificación menos importante clínicamente.*

En una revisión sistemática sobre las causas del mareo, Kroenke et al clasificaron las causas encontradas en los distintos trabajos del siguiente modo<sup>18</sup>:

- Vestibular
  - Periférico
  - Central, incluyendo las enfermedades cerebrovasculares
- Psiquiátrico
- No vestibular, no psiquiátrico:
  - Presíncope o disminución de la perfusión (típicamente ortostatismo, arritmias u otras causas cardiovasculares)
  - Desequilibrio que consistiría en inestabilidad o alteración del equilibrio.
  - Otras causas, incluyendo causas sistémicas, endocrino metabólicas, tóxicas o causas infrecuentes
- Origen desconocido

Una ventaja de esta clasificación es partir de las causas documentadas en la literatura médica, dando prioridad a las más habituales. Su carácter etiológico es a la vez una ventaja como marco, pero también una limitación a su uso clínico, pues si para clasificar al paciente es preciso diagnosticarle previamente, la clasificación no facilita el propio abordaje diagnóstico. Otra limitación es que siendo fundamentalmente etiológica, sin embargo incluye la categoría “desequilibrio” como una expresión sintomática, y “presíncope”, también como una expresión sintomática similar al síncope, con su requisito fisiopatológico de ser *debido a disminución de la perfusión.*

Otra clasificación etiológica fue propuesta por Madlon-Kay en 1985<sup>134</sup>. Esta clasificación, de un modo no sorprendente al proceder del ámbito de la urgencia hospitalario incluye grupos etiológicos sistémicos cuyo despistaje es relevante, y aglutina al mareo vasovagal y al psicógeno, como entidades de bajo riesgo vital. Se muestra en la tabla 7 junto a la clasificación de Sloane y colaboradores, que en su clásica revisión<sup>1</sup> estructuran las causas encontradas de un modo similar, aunque con diferencias relevantes, entre las que cabe destacar el considerar las causas cerebrovasculares junto con la patología cardiovascular en vez de con la patología neurológica, e incluir el origen multifactorial.

Tabla 7: Comparación de dos clasificaciones según el origen del mareo

Madlon-Kay <sup>134</sup>	Sloane et al. <sup>1</sup>
Vestibular periférico	Vestibular periférico
Central neurológico	Neurológico, excluye cerebrovascular
Cardíaco	Cardiovascular, incluye cerebrovascular*
Vasovagal o psicogénico	Psiquiátrico
Metabólico o por tóxicos o medicamentos	Endocrino metabólico, incluye anemia
Anemia	Tóxico o medicamentoso
Infecciones†	Infecciones†
.	Múltiples patologías
.	Otras patologías
Mareo de origen desconocido	Origen desconocido

\*Incluye la migraña y el mareo vasovagal

†No restringido a infecciones vestibulares

Recientemente, Newman-Toker ha propuesto centrar el énfasis en *cuatro patrones sindrómicos clave*<sup>62</sup>:

1. Síntomas vestibulares agudos, prolongados y espontáneos
2. Síntomas vestibulares episódicos *posicionales*
3. Síntomas vestibulares episódicos *espontáneos*
4. Inestabilidad crónica

Nótese que se utiliza *síntomas vestibulares* en vez de *mareo* o *vértigo*. Entre sus fortalezas está su énfasis en la información del patrón temporal, desencadenantes y de la exploración, dirigida según si el paciente presenta o no el síntoma en el momento de ser explorado. Este abordaje tiene sin embargo la limitación de no ser comprehensivo, al no aspirar a ser una clasificación, sino más bien un grupo de grandes síndromes. Además de que al enfocarse en la urgencia hospitalaria establece unos requisitos para el alta que pueden resultar excesivos al ser aplicados a otros contextos.

El arriba mencionado grupo de Maarsingh, Dros y colaboradores, realizó una clasificación empírica de 417 ancianos atendidos en atención primaria, obteniendo 6 perfiles<sup>156</sup>:

1. Fragilidad
2. Psicológico
3. Cardiovascular
4. Presíncope
5. Otorrinolaringológico
6. Inespecífico

En esta muestra, además de la ancianidad destaca la cronicidad, en 69% mayor de 6 meses y en 43% mayor de 2 años, siendo la persistencia de mareo al menos 2 semanas un criterio de inclusión.

Una limitación de esta clasificación es el solapamiento: siendo una clasificación empírica, los 6 perfiles explicaron el 32% de la varianza, con 12% de pacientes que no pudieron ser clasificados en ninguno de los grupos (incluyendo al inespecífico), y con un 76% de los pacientes (87% de los clasificables) que fueron asignados a 2 o más perfiles.

Esta clasificación puede ser muy útil a la hora de guiar la atención del anciano, considerando el síndrome geriátrico y atendiendo a la multicausalidad, facilitando el abordaje de factores contribuyentes. Sin embargo puede ser menos valiosa a la hora de guiar otras facetas de la atención al paciente mareado, como el diagnóstico de causas concretas o el despistaje de causas graves o que requieran tratamiento precoz.

También se ha propuesto clasificar según la limitación, Yardley et al en dos trabajos distintos utilizan una clasificación equiparable<sup>94,145</sup>, que se puede ver agrupada en la tabla 8. Es de destacar la diferencia en las frecuencias de cada grupo en ambos trabajos, aunque uno de ellos no aporta las edades, la diferencia se explica mejor por la diferencia metodológica de ser en el primer trabajo una clasificación *a priori* basada en una variable de limitación, y en el segundo una clasificación *a posteriori* por análisis cluster de diferentes variables. No se ha utilizado para valorar el riesgo cerebrovascular de los pacientes.

Tabla 8: Clasificación de Nazareth, Yardley y Luxon según limitación

Grupo	Frecuencia		Perfiles asociados	
	1999 <sup>94</sup>	2006 <sup>145</sup>	1999 <sup>94</sup>	2006 <sup>145</sup>
Sin limitación	70%	31%	.	Vértigo y presíncope
Limitación leve	8%	44%	.	Vértigo y presíncope
Limitación significativa	22%	26%	Vértigo o desvanecimiento	Todos los tipos

*Sin limitación y limitación leve se pueden agrupar como contraposición a limitación significativa (limitación "clínica")*

Volviendo al inicio de este apartado, se dijo que para clasificar según patrones de presentación del síntoma, es preciso asumir que existen patrones, que son identificables en base a información clínica o demográfica y que se relacionan con diferencias en variables de resultado.

En resumen, podemos concluir que existen diferentes grupos de pacientes, aunque ninguna clasificación los identifica de modo satisfactorio, y la información epidemiológica sobre las variables de resultado en los distintos pacientes es escasa.

Con lo cual, la clasificación actual, originada hace 4 décadas, se mantiene en pie, controvertida y sin validar, a la espera de ser sustituida por otra más capaz de guiar al clínico en la compleja atención del paciente con el síntoma mareo.

## **Paso IV: características epidemiológicas del síntoma en relación a sus diagnósticos.**

### **El mareo como marcador de riesgo vascular**

En este apartado revisaremos la relación del mareo en relación con el diagnóstico de evento cerebrovascular, preguntando a la literatura científica si el mareo se relaciona con un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares, y si esto se ha estudiado en el ámbito de la Atención Primaria.

La elaboración de un pronóstico es la valoración de un riesgo. El concepto de factor de riesgo, ampliamente utilizado en Medicina, definido por el tesoro DeCS como las “características que aumentan la incidencia de una enfermedad u otra consecuencia específica”<sup>\*</sup> es muy utilizado en clínica e investigación, e involucra de modo no sencillo relación y causalidad, con amplitud e implicaciones cuya definición no es uniforme ni incontrovertida<sup>159</sup>. Se ha intentado distinguir factor y marcador de riesgo definiendo estos últimos como aquellos no modificables, y aunque algunos autores siguen esta distinción, la mayoría no lo hace<sup>159-161</sup>. Otros autores usan el término marcador clínico como equivalente.

### **El “mareo y además” versus el “mareo aislado”**

El mareo puede acompañar como síntoma a prácticamente cualquier cuadro, pero nos estamos refiriendo al mareo como síntoma principal. En ese caso el mareo puede presentarse acompañado de signos o síntomas que puedan servir más fácilmente como síntoma o signo guía, así, por ejemplo, un paciente con mareo y hemiparesia ofrece un abordaje diagnóstico más acotado y ante un paciente con mareo y focalidad neurológica el aumento de riesgo de patología cerebral grave es claro<sup>5,82,99,128,148†</sup>. Para los casos en que el mareo es el síntoma predominante y los síntomas o signos acompañantes son inexistentes o poco orientadores se ha acuñado el término “mareo aislado” (*isolated dizziness*), cuya presencia en la literatura médica se puede trazar hasta 1967<sup>162</sup>.

### **¿Dice la literatura médica que aumenta el riesgo?**

#### **El mareo aislado relacionado con la ausencia de ictus**

El mareo aislado se ha relacionado en general con la ausencia de ictus.

Un trabajo encontró una frecuencia de eventos cerebrovasculares del 3,9% en los pacientes que consultaron en urgencias o ingresaron en el hospital por “síntomas de mareo” (incluye mareo, vértigo e inestabilidad), pero sólo del 0,7% de los que consultaron por mareo aislado, arrojando el mareo aislado una Odds Ratio para evento cerebrovascular de 0,05 [IC 95% 0,02-0,11]<sup>6</sup>. Aunque si hacemos la mirada desde la enfermedad al síntoma, de los 53 pacientes que presentaron ictus, 9 (17%) presentaban mareo aislado.

Navi et al. también obtienen un riesgo bajo<sup>‡</sup> en los pacientes con mareo aislado, y fue

\* Consultable en <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>

† La referencia <sup>128</sup> es un poster publicado en congreso, sin publicación como artículo completo.

‡ Al no presentar separadamente los datos de los pacientes con mareo aislado se puede hacer solamente una

presentado por 2 de los 49 (4%) que recibieron diagnóstico de causa neurológica grave<sup>82</sup>.

Otro trabajo, de 1985, incluyó 121 pacientes con mareo que consultaron en urgencias<sup>134</sup>, y siguió durante 6 meses a 99 de ellos, identificando 2 casos de causa central (ictus recurrente y hematoma subdural).

Un trabajo, de casos controles, centrado en el ictus hemorrágico encontró que en 2,2% (13 de 591) de los casos el mareo era el síntoma principal, pero no encontró ningún caso con mareo aislado y exploración neurológica normal. El único paciente con mareo aislado presentaba disimetría<sup>16</sup>.

En el New England Medical Center Posterior Circulation Registry aunque el mareo fue el síntoma más frecuente en los pacientes con ictus o AIT en la circulación posterior<sup>163</sup> ninguno de los 407 pacientes se presentó con mareo como síntoma aislado<sup>164</sup>, aunque los AIT hemodinámicos causantes de episodios de mareo pueden estar infradiagnosticados dado el carácter inespecífico y recortado de los síntomas<sup>165</sup>

### ***El mareo relacionado con aumento de riesgo vascular***

La investigación orientada *desde la enfermedad* ha descrito cómo el mareo es el síntoma más frecuente del ictus de la circulación posterior, presente en el 47% de los casos<sup>166</sup> o incluso forma de presentación del ictus de la circulación anterior<sup>167</sup>, enfatizando así su importancia<sup>168,169</sup>. También los reportes de casos<sup>\*170</sup> o información sobre muestras seleccionadas<sup>112,171-173</sup> han contribuido a relacionar el mareo con los eventos vasculares. Dada la relevancia de un diagnóstico erróneo y la alta incertidumbre que rodea este síntoma que genera errores diagnósticos la preocupación de los clínicos es comprensible.

En un trabajo los pacientes con ictus que tenían el mareo como motivo de consulta, tenían más probabilidades de ser dados de alta de urgencias, diagnosticándose el evento vascular en una visita posterior<sup>174</sup>, y se ha llegado a proponer el uso de la escala de riesgo ABCD2 para predecir el riesgo de ictus en los pacientes con mareo<sup>175</sup>, aunque su uso haya sido cuestionado<sup>176</sup> y probablemente haya herramientas mejores<sup>177</sup>, sin embargo es significativo que una herramienta diseñada para predecir el riesgo de ictus en el AIT haya sido utilizada con el mareo.

Esta situación se ve influida también por la confusión de términos y cómo unos autores citan a otros, así, por ejemplo, Kerber et al.<sup>58</sup> citan que *un estudio sugiere que el ictus puede ser la causa incluso de un 25% de los casos de 'mareo aislado' (i.e., mareo sin otros síntomas ni signos de enfermedad central)*, no está en absoluto mal citado, pero el trabajo aludido consta de pacientes ancianos todos ellos con vértigo y nistagmo<sup>178</sup> correspondientes al síndrome vestibular agudo más que al mareo *en general* (si es que tal se puede decir) o *como síntoma*.

En una revisión sistemática titulada *Is this patient having a stroke?* Goldstein y Simel<sup>44</sup> proponen que la prevalencia de evento cerebrovascular agudo entre los pacientes con "síntomas neurológicamente relevantes", entre los que está el mareo, puede considerarse del 10%, de acuerdo a los datos de Kidwell et al.<sup>45</sup> Este trabajo es citado también para

---

aproximación a partir de los datos de las tablas, con una OR 0,28 con amplios intervalos de confianza al 95% (una casilla con 2 sujetos) de 0,07 a 1,18

\* Para una idea aproximada de su abundancia y variedad basta con realizar la siguiente búsqueda en medline: stroke AND dizziness AND Case Reports[Publication Type]

argumentar que *el mareo no ortostático es uno de los síntomas con alto acuerdo para el diagnóstico de ictus*<sup>\*15</sup>. Es de notar sin embargo que la muestra de que se nutre el estudio de Kidwell et al. la constituyen pacientes que son trasladados por el servicio paramédico de emergencias; con los siguientes síntomas: alteración del nivel de consciencia, focalidad neurológica, convulsión, síncope, cefalea, o alguno del grupo debilidad/mareo/enfermo; y siendo los síntomas agudos. Es decir, en este estudio el mareo es sólo una parte de un grupo de síntomas -debilidad/mareo/enfermo-, grupo que a su vez está junto a otros cinco síntomas, todos agrupados; siendo además síntomas agudos, y los pacientes trasladados por el servicio de emergencias. Esto debe hacer interpretar con cautela ese alto riesgo preprueba antes de extrapolarlo a otras poblaciones, el cual es mayor que el que han arrojado otros estudios, como se está discutiendo en este apartado y en el apartado de *causas* (página 17), pues como hemos dicho previamente (apartado de *epidemiología*, páginas 12 y ss.), los criterios de selección de los pacientes son de gran relevancia.

En el ámbito de la urgencia hospitalaria, estudios realizados sobre bases de datos informatizadas que discutiremos con más detalle más adelante, han identificado mayor frecuencia de causas cerebrovasculares en pacientes que atendidos por mareo respecto de pacientes atendidos por otras causas: 4,0% *versus* 1,0% (*Odds Ratio* 4,0 [IC 95% 3,5-4,6])<sup>53</sup>, y 1,0% *versus* 0,3% (*Hazard Ratio* 2,07 [IC 95% 1,29-3,34])<sup>49</sup>. Este último trabajo, de Lee et al.<sup>49</sup> identificó además que el aumento de eventos de los pacientes atendidos por mareo era mayor al inicio del seguimiento respecto de los atendidos por otras causas. Este aumento de eventos precoces fue observado también por Kim et al.<sup>111</sup>, aunque sin disponer de grupo control con el que comparar.

En resumen, los pacientes con mareo muestran un riesgo bajo de eventos cerebrovasculares, aunque algunos trabajos realizados en el ámbito de la urgencia hospitalaria muestran que está aumentado respecto de los pacientes sin mareo, y que ese aumento del riesgo es mayor próximo al episodio de mareo y disminuye durante el seguimiento.

### **La disfunción neurológica transitoria o accidente neurológico transitorio.**

Discutiremos ahora el concepto de disfunción neurológica transitoria, un concepto relativamente antiguo, que en 1975 fue definido como *breves episodios de isquemia cerebral general*, en el contexto de una clasificación de la patología cerebrovascular. Se clasificó la isquemia cerebral como A: asintomática; B: disfunción cerebral focal, incluyendo al 1-AIT, el 2-déficit cambiante y el 3-ictus; y C: Disfunción cerebral general, que podía ser 1-transitoria o 2-prolongada<sup>179</sup>. Este concepto había recibido poca atención hasta los últimos años en que ha suscitado nuevo interés, pudiendo encontrarse además de como TND (*Transient Neurological Dysfunction* o accidente neurológico transitorio) también con el nombre de accidente neurológico transitorio (TNA por el inglés *Transient Neurological Attack*) o AIT atípico<sup>180</sup>.

En la clasificación de 1975 mareo y vértigo se usan como sinónimos, no siendo su presencia aislada diagnóstica de AIT<sup>179</sup>. En 1990 la tercera clasificación de las enfermedades cerebrovasculares del NINDS (National Institute of Neurological Diseases and Stroke) sin hacer una clara distinción, ubica al “vértigo” como síntoma de la circulación vertebrobasilar, considerando al “mareo” un *síntoma común, y no siempre*

\* *Lit nonorthostatic dizziness was one of the symptoms, along with changes in speech, vision, numbness and weakness, with a high agreement with the diagnosis of stroke.*



*indicativo de AIT. El patrón, tiempo y circunstancias en que el síntoma ocurre es tan importante como el propio síntoma a la hora de hacer el diagnóstico.* Los lista como síntomas distintos, y ninguno de los dos como síntoma aislado es indicativo de AIT<sup>181</sup>.

Paul et al. incluyen dentro de los TNAs vertebrobasilares el vértigo aislado, y el vértigo con síntomas no focales, pero no el mareo no vertiginoso<sup>182</sup>, en el trabajo de Bos et al<sup>183</sup> los TNA no focales sí incluyen al mareo no rotatorio, pero también otros síntomas: descenso del nivel de consciencia, inconsciencia, confusión, amnesia, inestabilidad, fenómenos visuales positivos, signos cardiacos o vegetativos, parestesia, debilidad bilateral, malestar y otros\*. Otros trabajos también han incluido al mareo no vertiginoso<sup>180,184,185</sup>, aunque entre un ejército de otros síntomas†. En general son una agrupación de síntomas neurológicos de inicio súbito con resolución en las primeras 24 horas, en que se sospecha etiología isquémica.

Respecto del pronóstico de los TNA, un trabajo poblacional con de gran tamaño muestral<sup>183</sup> identificó que los TNA están asociados con mayor riesgo de ictus, eventos coronarios, muerte vascular y demencia. Este trabajo clasificó los TNA como focales, no focales o mixtos. Sin embargo es de destacar de de los 228 pacientes con TNA no focales sólo 44 (19%) tenían mareo, así como 1 (3%) de los 38 pacientes con TNA mixto.

Otro estudio<sup>180</sup> separó a los pacientes que satisfacían la definición de AIT de aquellos cuyos síntomas eran inespecíficos, entre los que se encuentra el mareo, identificando que ambos grupos presentaban la misma frecuencia de eventos vasculares, pero que los pacientes con AIT típico tenían más eventos cerebrovasculares y los que presentaron AIT atípico tenían más cardiovasculares. Sin embargo, no aclara cuántos pacientes del grupo fueron aportados por el síntoma mareo, si es que hubo alguno.

Paul y colegas<sup>182</sup> identificaron una alta frecuencia de TNA en los 90 días previos (especialmente en los 2 días previos) a un infarto de la circulación posterior, a diferencia de los infartos carotídeos, que se precedían con más frecuencia de episodios de AIT, aunque con el mismo patrón temporal. Sin embargo este trabajo no incluía al mareo no rotatorio.

El estudio ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*, estudio de riesgo de la aterosclerosis en comunidades) es un estudio poblacional de cohortes de la historia natural y secuelas de la aterosclerosis. Se recabó de los pacientes la presencia de síntomas de inicio súbito sugestivos de ictus o AIT, entre los que se encontraba el mareo o la inestabilidad, además de la diplopía, problemas visuales, alteración del habla, debilidad o parálisis y acorchamiento. El mareo fue el síntoma más frecuente, presente en el 36% de los sujetos, y condujo al diagnóstico de AIT o ictus en 1,2%. Aunque de estos síntomas fue el más frecuente, al ser el que con menos frecuencia motivó el diagnóstico cerebrovascular, todos los demás síntomas aportaron más casos de ictus o AIT. Así, de los doce mil pacientes, hubo más de 4000 con mareo, que aportaron unos 50 casos de ictus o AIT, en cambio la diplopía, muchos menos frecuente, con unos 500 pacientes, condujo al diagnóstico en el 22%, aportando unos 120 casos<sup>186</sup>

\* Escalofríos en miembros, lengua o boca; sacudidas; distonía y sordera súbita.

† En Koudstall et al. y Boots et al: Alteraciones en la visión tipo *flash*, líneas, objetos, visión en túnel, visión distorsionada, imágenes en movimiento al cambiar la postura; cansancio o sensación de peso en algún miembro, síntomas sensitivos aislados; síntomas de tronco encefálico y dificultades de coordinación consistentes en presencia aislada de mareo, incoordinación, visión doble, dificultades al tragar o hablar; síntomas acompañantes de inconsciencia, sacudidas de miembros, hormigueos en miembros o labios, desorientación o amnesia.

En resumen, los TNA se han relacionado como grupo con el desarrollo posterior de eventos cardio y cerebrovasculares, y muerte, y con una relación temporal similar a la que vincula el AIT con el ictus. Llevando incluso a la sugerencia de que se amplíen los criterios diagnósticos del AIT<sup>187</sup>. Sin embargo, la utilidad de esta conceptualización está por establecer y asentar en la literatura médica<sup>188</sup>, y su uso ha sido criticado con la preocupación de que constituya llevar la agrupación “demasiado lejos”<sup>189</sup>

Y de cara a nuestra discusión sobre el síntoma mareo arroja algunas sospechas más que claras luces, e interpretar esta información exige no ya cautela, sino incluso preguntarse si es pertinente considerar una agrupación de síntomas en que el síntoma mareo -que además tiene que tener unas características temporales determinadas- es uno o *ninguno* de tantos otros, o si probablemente la mezcla es tal que se hace irrelevante para nuestro objetivo.

### **¿Lo dice en Atención Primaria o población general?**

Como hemos dicho en el apartado *pronóstico* (páginas 15 y ss.), los estudios sobre síntomas en población general y Atención Primaria tienen una frecuencia baja de variables duras, entre las que se encuentran los eventos cerebrovasculares.

Dos trabajos tienen grupo control y seguimiento a un año:

Sloane et al <sup>91</sup>, en una muestra de población general, no encontraron diferencias en mortalidad ni institucionalización en una muestra de 259 pacientes, sin embargo no se compararon los eventos cardio o cerebrovasculares. Un problema para la generalización de este resultado es que se trata exclusivamente de pacientes ancianos en que aproximadamente un tercio presentaba mareo crónico. En el grupo de pacientes con mareo eran más frecuentes algunos elementos que posteriormente se considerarían como factores de riesgo en el mareo como síndrome geriátrico (apartado *perfiles*, páginas 8 y ss.), entre los que se encuentran defectos *neurosensoriales* (déficit visual, hipoacusia, artrosis, historia de enfermedad neurológica, dificultades en la marcha o adormecimiento en las extremidades), la concurrencia de *patologías crónicas y cardiovasculares* (cardiopatía, arteriosclerosis, hipertensión arterial, diabetes o historia de ictus), el *consumo de medicamentos*, y los *síntomas ansioso-depresivos*.

El otro trabajo<sup>135</sup>, con un número muy similar de pacientes mareados (n=261) y seguimiento a un año, tampoco encontró diferencias en la mortalidad o dependencia, y tampoco en hospitalización. Sin embargo presenta similar problema para la generalización de los resultados, pues todos ellos eran mayores de 72 años y con mareo crónico.

Los tamaños muestrales pueden no parecer pequeños, sin embargo pueden ser insuficientes para detectar fenómenos infrecuentes. Así, si calculamos la magnitud del efecto que previsiblemente podrían captar estos trabajos, que disponen respectivamente de 259 y 261 pacientes con mareo, y de 891 y 826 controles, para un error alfa de 0,05 y una potencia del 80%, serían capaces de detectar diferencias respectivamente del 19,8% y 19,9%\*

Un trabajo reclutó 271 ancianos en Atención Primaria analizando su riesgo cardiovascular estimado según el paciente tuviera mareo agudo o crónico (> 6 meses), comparado con

---

\* Cálculo realizado con el paquete {pwr} del programa R.

controles sin mareo<sup>121</sup>. No se identificó aumento de riesgo cardiovascular estimado por las escalas Framingham y ARRIBA-Herz\* entre los grupos de pacientes, ni entre los pacientes con síntomas rotatorios versus no rotatorios. Por lo que sugieren que el riesgo cardiovascular no es tan relevante como otra variable, la baja presión arterial sistólica, en la que sí hallaron diferencias entre los pacientes con mareo (tanto agudo como crónico) comparados los controles.

De los 77 pacientes de este estudio que constituían el grupo de mareo agudo, se identificaron aquellos que presentaban mareo como síntoma incidente, y se realizó seguimiento a 6 meses, siendo el único trabajo en Atención Primaria con seguimiento prospectivo de casos incidentes<sup>11</sup>, aunque se centró en la limitación, cronicidad y las necesidades del paciente. En los 66 pacientes seguidos (3 pacientes perdidos) sólo en uno de ellos fue precisa remisión a urgencias por sospecha de AIT, y en otro por sospecha de crisis hipertensiva, aunque al no ser el objeto del estudio no se detalla qué sucedió con estos pacientes. Esto, unido al limitado tamaño muestral hace que nos informe relativamente poco de la variable resultado que estamos considerando.

Otro trabajo<sup>191</sup>, realizado en ancianos de la población general seguidos durante 4 años<sup>192</sup>, recabó la presencia de síntomas de que pudieran atribuirse a AIT; aunque recabó otros síntomas agrupables como *Transient Neurological Dysfunction*, lo incluyo en esta sección por presentar datos separados de los pacientes con mareo<sup>†</sup>. Se incluyeron 463 pacientes con mareo, sin historia de enfermedad cerebrovascular y se recabó la aparición posterior de ictus. Se encontró una mayor OR para ictus entre los pacientes con mareo rotatorio (vértigo) OR 2,48 (IC 95% 1,48-4,15), pero no para los pacientes con mareo no rotatorio OR 1,21 (IC 95% 0,74-1,96). Los resultados fueron similares para los hombres y las mujeres.

Así pues, actualmente la información disponible en el ámbito de la Atención Primaria es escasa, orientando a que los pacientes con mareo constituyen una población de bajo riesgo de eventos cerebrovasculares y muerte, aunque sin poder afirmar si éste es diferente del de los pacientes sin mareo.

## Datos que pueden implicar diferencias

Una vez planteado si el mareo implica un aumento de riesgo cerebrovascular, el paso de Sloane en que nos encontramos ahora, el paso IV, propone describir las características epidemiológicas del síntoma en relación a sus diagnósticos. Por lo que cabe preguntarse ahora, si entre los pacientes con mareo identifica la literatura médica aspectos que aumenten su riesgo de presentar el diagnóstico que ahora nos interesa: los eventos cerebrovasculares.

En la tabla 9 se muestran los trabajos que han encontrado relación entre alguna variable de los pacientes con mareo y el diagnóstico de origen cerebrovascular, aunque la mayoría carece de grupo control. Sólo uno de ellos procede del ámbito de la Atención Especializada<sup>193</sup>, procediendo el resto de la urgencia hospitalaria. No he encontrado ninguno del ámbito de la Atención Primaria que relacione en pacientes mareados alguna variable con el resultado de evento cerebrovascular, Kruschinski et al.<sup>121</sup> hacen una

---

\* Escala de riesgo desarrollada en población alemana, disponible en [http://www.annfamned.org/content/suppl/2008/05/06/6.3.218.DC1/Krones\\_\\_App.pdf](http://www.annfamned.org/content/suppl/2008/05/06/6.3.218.DC1/Krones__App.pdf)<sup>190</sup>

† Además del mareo: diplopía, pérdida de visión, desvanecimiento y debilidad o hipoestesia en cara o miembros.

valiosa aportación, aunque no valoran eventos sino riesgo cardiovascular estimado.

Como puede comprobarse, la información que relacione el mareo con el diagnóstico de evento cerebrovascular es insuficiente, y la literatura científica pide que se estratifique el riesgo de los pacientes<sup>111,194</sup>.

Tabla 9: Variables de los pacientes relacionadas con eventos cerebrovasculares

Variable	Relacionado con mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares*	No relacionado con mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares*	
Filiación	Mayor edad	6,111,49,15 193‡ 53,99,129,134,148†	5
	Sexo masculino	6 129†	5,15,49,99,111 134,148†
	Raza	221¶	6,111 129†
	Vivir en medio rural	-	49
Historia	Hipertensión arterial	5,15 129†	49,99
	Diabetes mellitus	134† 99	5,15,49 129†
	Dislipemia	15 129†	49
	Tabaquismo	.	15 129†
	Historia de ictus o AIT	5,99	15 129†
	Cardiopatía isquémica	15,99	5,49
	Fibrilación Auricular	.	49
	Enefermedad psiquiátrica	.	99
Episodio actual	Déficit neurológico§	129,148† 5,6,15,99	.
	Mareo no vertiginoso	148†	6,15,111
	Desequilibrio (imbalance)	6,129	15
	lightheadedness	5	.
	Agudo versus crónico	.	15
	Sospecha del médico	15	.

\* En general conjuntamente ictus y AIT (Accidente Isquémico Transitorio).

† La variable resultado no está acotada a los eventos cerebrovasculares, sino más general a mal pronóstico o causa grave.

‡ Este trabajo procede del ámbito de la Atención Especializada.

¶ Mayor frecuencia de ictus isquémico y hemorragia intracerebral en americanos mexicanos respecto de americanos de raza blanca no hispanos.

§ Incluye focalidad neurológica, alteración del estado mental o alteración semiológica de la marcha o estabilidad (v. gr. marcha tándem, Romberg). Si un signo es significativo en el estudio se incluye en la columna de “mayor frecuencia de eventos”, pero no es cierto para cada signo en concreto. Por ejemplo, el trabajo de Cheung et al.<sup>99</sup> identifica relación significativa con la presencia de Romberg, la ataxia y la focalidad, pero no con la alteración del estado mental, este trabajo es colocado en la columna central “mayor frecuencia”.

## ***Pasos V y VI: diagnósticos críticos y maniobras diagnósticas***

Los dos últimos pasos propuestos por Sloane exceden el objetivo de este trabajo, por lo que los comentaremos tangencialmente.

El paso V se orienta a identificar las causas amenazantes para el paciente o potencialmente remediables, y por tanto candidatas a su diagnóstico o rechazo específico, el accidente cerebrovascular, en que nos hemos centrado, evidentemente estaría entre esas causas.

El paso VI trataría de la utilidad de maniobras y pruebas diagnósticas y de la efectividad de opciones terapéuticas.

Por su carácter prometedor a la hora de identificar eventos cerebrovasculares en pacientes con mareo, comentaré brevemente un grupo de exploraciones físicas realizables a la cabecera del paciente, para distinguir síntomas vestibulares (se han utilizado en trabajos que consideran al mareo y al vértigo como equivalentes) de origen central o periférico: el conocido por su acrónimo inglés (*Head Impulse - Nystagmus - Test of Skew*, maniobra del impulso sobre la cabeza, nistagmo, desviación vertical de la mirada)<sup>62</sup>.

En dos muestras de pacientes con síndrome vestibular agudo ha superado a la resonancia magnética precoz con imagen potenciada en difusión y a una escala de riesgo previamente propuesta, con sensibilidad del 96-100% y especificidad del 84-96%<sup>177,195</sup>. Esta información, de gran valor para el síndrome vestibular agudo es sin embargo de mucho menor valor para el gran grupo de pacientes con mareo, especialmente por apoyarse de un modo fundamental en el nistagmo. Pero es de notar que el nistagmo no es tan frecuente en muestras menos seleccionadas, y así, por ejemplo, en un trabajo, de los 426 pacientes en que se exploró la presencia de nistagmo, sólo en 93 (22%) se identificó<sup>15</sup>. En esta muestra, de los 64 pacientes a los que se realizó el test de impulso sobre la cabeza (*head impulse test* o *head thrust test*), la sensibilidad fue excelente (100%), no produciendo ningún falso negativo en los 3 pacientes con ictus a los que se realizó el examen; sin embargo la especificidad fue del 20%, mucho menor de lo previamente informado en pacientes con síndrome vestibular agudo.

Estas maniobras hacen sospechar que para los pacientes con síndrome vestibular agudo, y probablemente por extensión para los pacientes con vértigo y nistagmo relativamente pronto pueden estar disponibles para los clínicos mejores herramientas, y ya se han introducido en propuestas de algoritmos diagnósticos<sup>196,197</sup>, aunque a la espera de que la eficacia de estas maniobras sea documentada en otras manos que no sean las de neurootólogos expertos. Pero en el caso del mareo no vertiginoso, en que la presencia de nistagmo es menos frecuente, queda más camino que recorrer.

## Justificación

La investigación sobre el mareo no sólo es escasa, como se ha comentado más arriba, sino que en general está mezclada con el vértigo u otros síntomas, sin conocerse sus historias naturales por separado. Parece conveniente realizar investigación en que cada síntoma se estudie de modo diferencial.

Aunque disponemos de información epidemiológica sobre el mareo<sup>105</sup>, disponemos de relativamente poca información sobre el síntoma en relación a sus diagnósticos, especialmente nos interesa en este trabajo respecto de los eventos cerebrovasculares.

Se ha propuesto que en Atención Primaria los estudios sobre síntomas deben abordar más bien aspectos como la limitación antes que aspectos como la mortalidad<sup>83</sup>, sin embargo, en el caso del mareo nos encontramos con que en el ámbito de la urgencia hospitalaria hay un riesgo bajo pero aumentado de eventos cerebrovasculares y mortalidad, y en ámbito de la Atención Primaria no disponemos de estudios lo suficientemente grandes que dispongan de grupo control.





# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## Hipótesis:

1. El mareo en algunos pacientes podría ser un marcador de riesgo vascular, por lo que los pacientes con mareo tendrían un exceso de riesgo respecto de otros pacientes que tuvieran los mismos factores de riesgo pero sin mareo. La hipótesis es que la cohorte de pacientes con mareo tendrá mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares y muerte.
2. El mareo en algunos pacientes podría ser expresión de patología vascular isquémica transitoria paucisintomática. La hipótesis es que en los pacientes con mareo se darán con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares precoces. En estos pacientes la frecuencia de eventos cardiovasculares precoces será aproximadamente similar al de la cohorte control, según el riesgo cardiovascular de partida, menos influenciado por el mareo.

## Objetivos:

1. Documentar si la ocurrencia del síntoma mareo se relaciona con la aparición de eventos cerebrovasculares y muerte.
2. Documentar si la ocurrencia del síntoma mareo se relaciona con la aparición precoz de eventos cerebrovasculares y muerte.
3. Analizar la relación entre el riesgo de ocurrencia de eventos cerebrovasculares y los factores de riesgo vascular de los pacientes.



## MATERIAL Y MÉTODO

### Búsqueda bibliográfica:

Se realizaron búsquedas en la bases de datos MedLine, EMBASE, LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud), The Cochrane Library y la base de datos TESEO en busca de artículos que cumplieran:

1. incluir pacientes por presentar mareo,
2. abordar causas, diagnósticos, abordaje o pronóstico de los pacientes.

Excluyéndolos si cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. No incluir pacientes (v.gr. encuestas a profesionales)
2. Revisiones
3. Pacientes no seleccionados por la presencia del síntoma mareo (v.gr. seleccionar ancianos e investigar la prevalencia de mareo)
4. Reportes de casos
5. Evaluar población específica de  $\leq 3$  enfermedades (v.gr. clínica otológica que recoge su muestra de pacientes con enfermedad de Menière o VPPB)
6. El trabajo es sobre el vértigo verdadero y no sobre el mareo en general (si aporta datos del mareo en general, se incluye aunque el objetivo principal sea el vértigo)
7. Analizar una prueba o test específico.
8. Duplicado.

La búsqueda recuperó 4334 referencias, de las que se seleccionaron 651 títulos para leer los resúmenes y 149 trabajos para leer.

### Metodología

#### ***Diseño:***

Estudio observacional analítico, longitudinal retrospectivo de cohortes históricas dinámicas pareadas.

#### ***Ámbito:***

Atención Primaria de Salud en el territorio de la antigua Área Sanitaria 11, situado al sur de la provincia de Madrid, que constituye el 9,77% de su superficie, y está formado por cuatro distritos urbanos (Arganzuela, Carabanchel, Usera y Villaverde) y uno rural (Aranjuez), y a fecha de 31 de diciembre de 2008 tenía una población de 884286 usuarios

con tarjeta sanitaria individual<sup>198</sup>.

### ***Pacientes:***

La población de estudio son los sujetos de entre 1 y 104 años que han consultado en Atención Primaria durante el período comprendido entre el 1 de julio de 2007 y el 31 de diciembre de 2012.

### ***Fuente de datos:***

Los pacientes serán tomados de una base de datos informatizada de práctica clínica real en Atención Primaria, conformada por todos los pacientes atendidos en los centros de salud de la antigua Área Sanitaria 11 en las fechas de estudio. Esta base de datos es mantenida por el proyecto "Multimorbilidad crónica atendida en un Área Sanitaria. Perfiles de Prevalencia, Impacto en los Servicios Sanitarios y Resultados en Salud", de expediente PI10/01909, cuyo investigador principal es Ángel Alberquilla Menéndez-Asenjo, proyecto en que se enmarca el presente trabajo.

### ***Tamaño muestral:***

En trabajos previos, Newman-Toker y colegas<sup>53</sup> y Lee et al.<sup>49</sup> encontraron respectivamente frecuencias de eventos vasculares del 4,0% y el 4,7% en pacientes atendidos por mareo, y del 1,0% y 1,8% en pacientes atendidos por otras causas. Lo cual supondría una diferencia del 3% y 2,9% respectivamente. Para un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,20, identificar una diferencia en la magnitud del efecto del 2,9% requeriría una muestra de 18666 sujetos, asumiendo que ambas muestras fueran del mismo tamaño. Si, como es esperable, el ámbito de la Atención Primaria tiene menor riesgo de partida, y asumimos que las diferencias oscilen entre el 1,5% y el 2,0%, el tamaño muestral necesario asciende a entre 39244 y 69767 pacientes.

### ***Variables:***

Se presentan las diferentes variables para el estudio, para facilitar su comprensión se pone entre paréntesis la traducción de los diferentes códigos y entre corchetes la forma de codificación.

- Código numérico de identificación para evitar la presencia de duplicados.
- Sexo [masculino o femenino].
- Edad [años] a la fecha del episodio índice.
- Episodio índice [código CIAP]: en la cohorte de pacientes con mareo, primer episodio N17 del período, en la cohorte de controles, el primer episodio no-N17 del período.
- Fecha del episodio índice.
- Mareo incidente [sí/no]: Si el paciente consultó por el código N17 (mareo) en los 6 meses<sup>121</sup> previos, se considerará que el mareo es prevalente. Si no consultó en los 6 meses previos se considerará el mareo como incidente.

## Antecedentes

- Episodios CIAP previos a la fecha del episodio índice:
- Enfermedad cerebrovascular [sí/no]: presencia de los códigos K89 (accidente isquémico transitorio) o K90 (accidente cerebrovascular)
- Enfermedad vascular establecida [sí/no]: presencia de cualquiera de los códigos K74 (isquemia cardíaca con angina), K75 (infarto agudo de miocardio), K76 (isquemia cardíaca sin angina), K77 (insuficiencia cardíaca).
- K78 (fibrilación o aleteo auricular) [sí/no].
- K86 o K87 (Hipertensión arterial -HTA- ) [sí/no].
- T90 (Diabetes Mellitus -DM-) [sí/no].\*
- T93 (Dislipemia -DL-) [sí/no].
- Suma de factores de riesgo [número]: suma de la ocurrencia en el paciente de enfermedad vascular establecida, fibrilación o aleteo auricular, DM, HTA y DL.
- Número de fármacos de efecto en el sistema cardiovascular abiertos a la fecha del episodio índice [número]: suma de la presencia de cualquiera de los siguientes fármacos de la clasificación ATC (clasificación Anatómica, Terapéutica, Química) C01 (terapia cardíaca), C02 (antihipertensivos), C03 (diuréticos), C07 (betabloqueantes), C08 (calcioantagonistas), C09 (IECAs y ARAII), C10 (hipolipemiantes), B01AA (anticoagulantes antagonistas de la vitamina K), B01AC (antiagregantes).

## Variables de resultado

Episodios CIAP abiertos después de la fecha del episodio índice con los códigos:

- Variable principal:
  - Evento cerebrovascular [sí/no]: ocurrencia de los códigos K89 (accidente isquémico transitorio) o K90 (accidente cerebrovascular).
  - Fecha del evento cerebrovascular.
- Variables secundarias:
  - A96 (fallecimiento) [sí/no].
  - Fecha del episodio A96.

---

\* La base de datos del Servicio Madrileño de Salud utiliza CIAP1, que sólo dispone para la diabetes del código T90, sin distinguir como la CIAP2 T89-diabetes insulino dependiente y T90-diabetes no insulino dependiente.

- Evento cardiovascular [sí/no]: ocurrencia de cualquiera de K74 (isquemia cardíaca con angina), K75 (infarto agudo de miocardio) o K76 (isquemia cardíaca sin angina)
- Fecha del evento cardiovascular.

El paciente es censurado cuando se produce su fallecimiento, o administrativamente a la fecha de fin del estudio: 31 de diciembre de 2012. Si se produce un evento de interés no mortal el seguimiento se mantiene, de modo que los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares no constituyen riesgos competitivos entre sí, ni con la mortalidad.

### ***Criterios de generación de las cohortes***

Cohorte de pacientes con mareo:

Pacientes de entre 1 y 104 años a los que se haya abierto un primer episodio N17 (episodio índice) entre las fechas de interés, que estén libres de enfermedad cerebrovascular a la fecha de apertura del episodio índice, y no hayan presentado episodios N17 en los seis meses anteriores.

Cohorte de controles:

Se generará a partir de la base de datos, tomando a sujetos de entre 1 y 104 años a los que se haya abierto cualquier episodio diferente de N17 entre las mismas fechas. Libres de enfermedad cerebrovascular a la fecha de apertura del episodio índice. Se recogerán las mismas variables, y se realizará el pareamiento por sexos y grupos quinquenales a partir de los factores de riesgo cardiovascular, solicitando a la base de datos 3 pacientes por cada paciente con mareo, mediante una fórmula programada al efecto con el lenguaje R.

### ***Análisis***

Se utilizarán los paquetes de código libre Libre Office y R<sup>199</sup> versión 3.0.2 bajo la interfaz RKWard. El software estadístico R se organiza en los denominados paquetes ( *{packages}* ), para la manipulación y análisis de los datos se utilizarán además del paquete *{base}*, los paquetes *{pwr}*<sup>200</sup> (cálculo de tamaños muestrales), *{matlab}*<sup>201</sup>, *{doBy}*<sup>202</sup> y *{epiR}*<sup>203</sup> (manipulación y análisis), *{ggplot2}*<sup>204</sup> y *{gridExtra}*<sup>205</sup> (graficación de las cohortes) y *{survival}*<sup>206</sup> (análisis de supervivencia).

Se realizará primero una descripción y comparación de las características de partida de las cohortes respecto del sexo, edad y factores de riesgo. Para los contrastes se utilizará la T de Student para la edad y el test  $\chi^2$  para las variables categóricas.

Se compararán las diferencias entre las dos cohortes respecto de las variables de resultado. Para examinar la primera hipótesis se examinarán las incidencias acumuladas y las tasas de incidencia, así el test log rango de los estimadores de Kaplan y Meier de la incidencia acumulada. Para examinar la segunda hipótesis se examinará el patrón temporal de eventos de las curvas de Kaplan y Meier y se computarán para los distintos eventos las *Hazard Ratios* de la exposición a mareo para tres momentos de interés: 1 mes, 3 meses y 6 meses, comparando su evolución temporal. Para tercer objetivo se realizará un modelo de regresión de Cox y se examinará el cumplimiento de sus

asunciones.

El límite del error alfa a utilizar es el 5%, tanto para la significación ( $p=0,05$ ) como para los intervalos de confianza (IC al 95%)

### ***Conflictos éticos***

Los datos de los pacientes se manipularán como casos disociados anonimizados, por lo que no se consideró preciso consentimiento informado. Para utilizar datos de pacientes atendidos en el Servicio Madrileño de Salud fue precisa autorización por parte de la Comisión Central de Investigación, que informó favorablemente sobre el proyecto en reunión del día 24 de agosto de 2011.



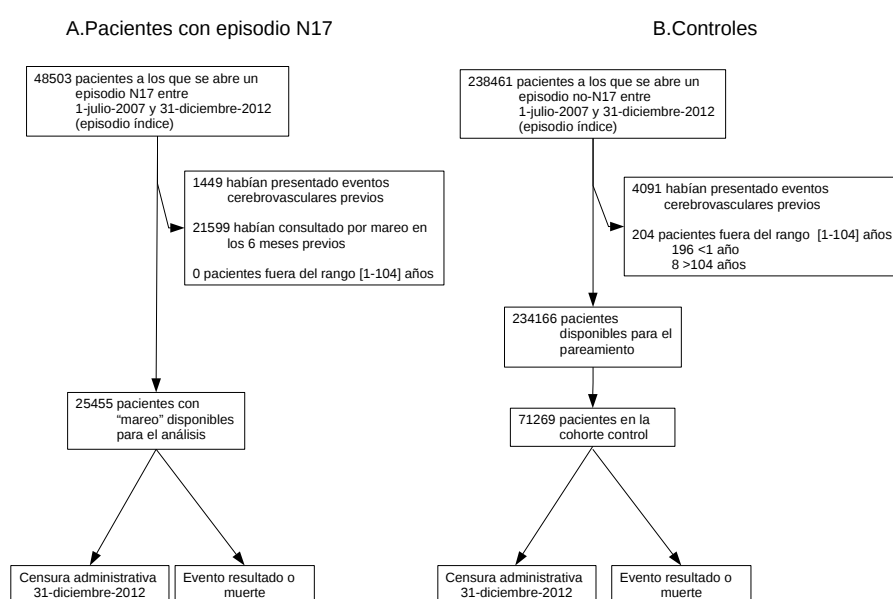


# RESULTADOS

## Generación de las cohortes

Se recuperaron los registros de 48503 historias clínicas en las que se había abierto un episodio con el código CIAP N17, entre 1 de julio de 2007 y 31 de diciembre de 2012. A este episodio se le llamó “episodio índice”. Para seleccionar pacientes libres de enfermedad cerebrovascular al inicio del seguimiento, se descartaron 1449 registros por tener abiertos episodios con los códigos K89 o K90 previamente al episodio índice. Para seleccionar casos de mareo incidente se descartaron 21599 historias que fueron consideradas mareo prevalente por tener un episodio N17 en los seis meses previos al

Figura 4: Diagrama de la generación de las cohortes



episodio índice. Quedaron disponibles para el análisis 25455 pacientes con edades comprendidas entre 1 y 104 años (figura 4).

Para la cohorte de pacientes sin mareo, se recuperaron 238461 registros de pacientes a los que se había abierto un episodio entre las mismas fechas (1 de julio de 2007 a 31 de diciembre de 2012) con cualquier código CIAP que fuera distinto de N17, a este episodio no-N17 se le consideró el “episodio índice”. Se descartaron 4091 historias por disponer de episodios previos al índice de enfermedad cerebrovascular (K89 o K90). 204 pacientes fueron descartados por no estar en el rango etario de 1 a 104 años. Quedaron disponibles para el pareamiento 234166 pacientes.

Para generar la cohorte de controles se ejecutó una fórmula programada al efecto, que solicitaba 3 controles por cada paciente mareado, según sus factores de riesgo, generándose una cohorte de 71269 pacientes (figura 4).

Tabla 10: Grupos etarios en la población general de la base de datos

	(0,14]	(14,29]	(29,44]	(44,59]	(59,74]	(74,89]	(89,104]
Porcentaje	1.4	9.1	23.9	25.3	22.0	16.6	1.6

Con este tamaño muestral, diferente en los dos grupos, la mínima diferencia detectable por el presente trabajo sería de 2,05% (para un error alfa de 0,05 y error beta de 0,20).

## Descripción de la población

A continuación presentamos un resumen de características de la población de la que proceden los pacientes, describiendo a los pacientes que no consultaron por mareo, antes de haber sido pareados. Se compone en un 58,3% de mujeres y un 41,7% de hombres. La prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue del 1,7%. La distribución de sexo y edad se puede ver en la figura 5, la prevalencia de los distintos factores de riesgo vascular que consideraremos en este trabajo se pueden ver en la tabla 11, así como el número de factores de riesgo y de fármacos de perfil cardiovascular (tabla 12)

Tabla 11: Prevalencia de factores de riesgo vascular en la población general de la base de datos

	no	sí
Enfermedad vascular	96.5	3.5
Fibrilación auricular*	98.1	1.9
Diabetes mellitus	92.8	7.2
Hipertensión arterial	80.8	19.2
Dislipemia	85.9	14.1

\*Incluye aleteo auricular

## Descripción y comparabilidad de las cohortes

De los 48503 pacientes que consultaron por mareo, en 26902 no había una consulta en los 6 meses previos por la misma razón, por lo que se consideró al mareo como incidente. De ellos, 1447 tenían enfermedad cerebrovascular, lo cual supone una prevalencia de enfermedad cerebrovascular en el grupo de pacientes con mareo incidente de 5,4%. Respecto de la población de partida, en que la prevalencia fue 1,7%, supone una razón de prevalencias de 3,1 (IC 95% 3,0-3,3), con una diferencia de prevalencias de 3,7% (IC 95% 3,4-3,9) y una prevalencia

Figura 5: Distribución de sexo y edad en la población general de la base de datos

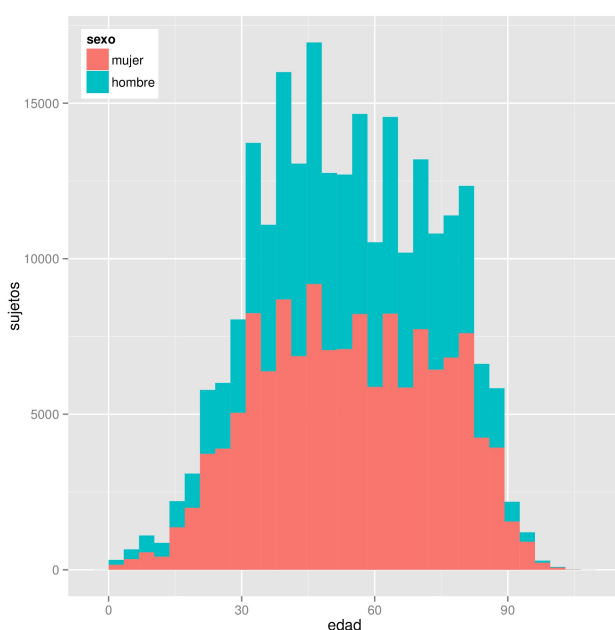


Tabla 12: Prevalencia del número de factores de riesgo vascular (FRV) y de fármacos de perfil cardiovascular en la población general de la base de datos

	0	1	2	≥3
FRV	70.8	17.1	8.5	3.7
Fármacos	99.2	0.6	0.1	0.1

atribuible en la población de 0,4 % (IC 95% 0,3-0,5). Los pacientes con enfermedad cerebrovascular prevalente no fueron incorporados a las cohortes (figura 4).

En la tabla 17 se muestra la ocurrencia de los distintos factores de riesgo en ambas cohortes, para facilitar su comparación se muestran intercalados. Puede observarse que en los pacientes más jóvenes hay más diferencias, presentando en este grupo etario la cohorte de mareados mayor frecuencia de diabetes, dislipemia y enfermedad vascular.

Tabla 13: Frecuencia general de sexos en las cohortes

	Mujer	Hombre
Control(%)	69,9	30,1
Mareo(%)	70,2	29,8

A continuación se describen edad, sexo y factores de riesgo vascular (tablas 13-22). En cada caso se muestra gráficamente su distribución por sexo y edades (figuras 6-13).

Adicionalmente se examina la significación estadística de estas diferencias.

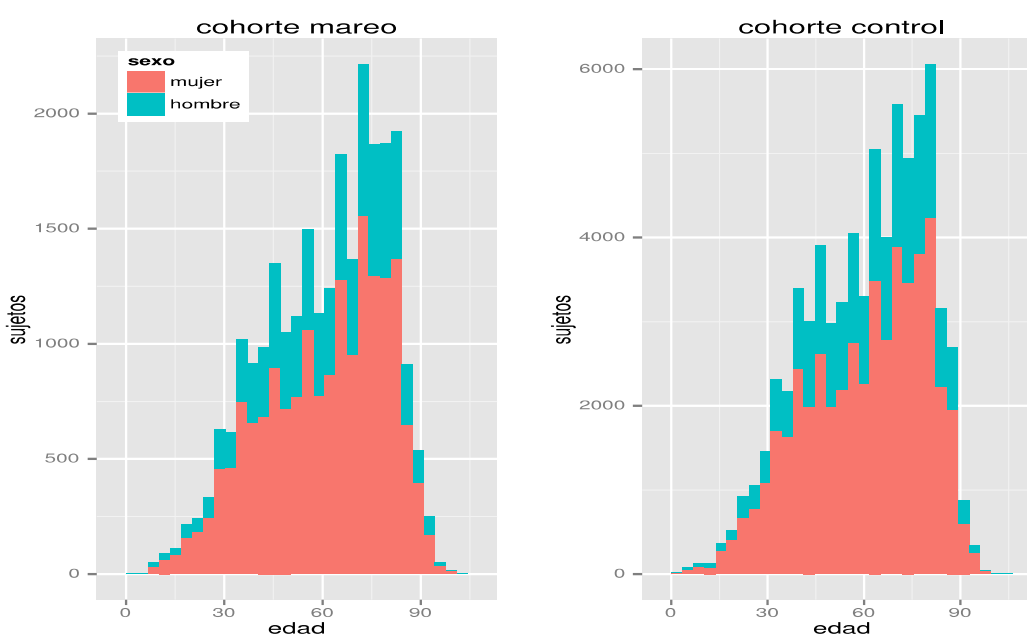
### Edad y sexo:

La comparación de edad y sexo entre las cohortes se puede ver en las tablas 14 y 13 y la figura 6.

Tabla 14: Grupos etarios en las cohortes

	(0,14]	(14,29]	(29,44]	(44,59]	(59,74]	(74,89]	(89,104]
Control(%)	0,6	5,3	16,0	21,4	28,3	26,7	1,8
Mareo(%)	0,7	5,3	15,9	21,2	27,7	27,4	1,8

Figura 6: Distribución de sexo y edad en las cohortes



## Factores de riesgo cardiovascular:

### Enfermedad cardiovascular establecida.

Figura 7: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en las cohortes

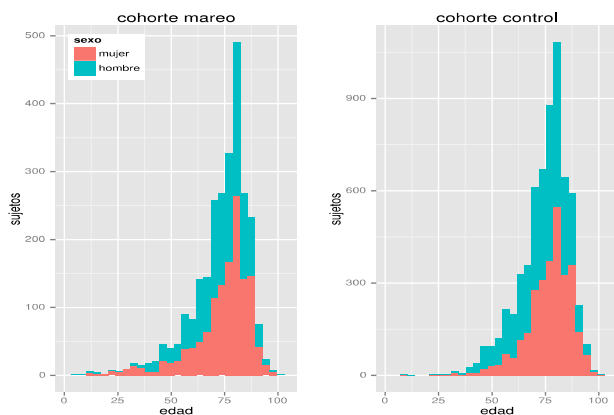


Tabla 15: Prevalencia de enfermedad cardiovascular en las cohortes

	no	sí
Control(%)	91,1	8,9
Mareo(%)	89,6	10,4

### Fibrilación y aleteo auricular.

Tabla 16: Prevalencia de fibrilación y aleteo auricular en las cohortes

	no	sí
Controles(%)	95,2	4,8
Mareo(%)	95,1	4,9

Figura 8: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de fibrilación y aleteo auricular en las cohortes

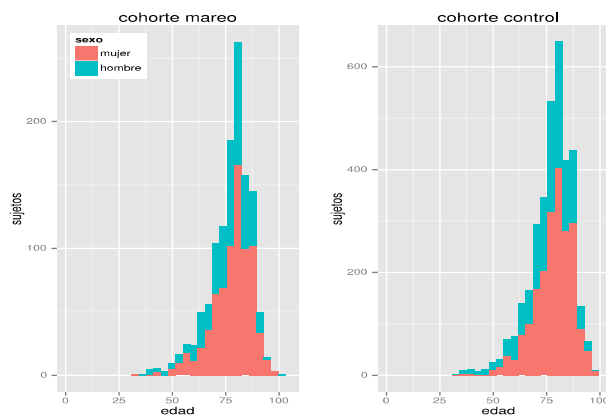


Tabla 17: Comparación de la prevalencia de factores de riesgo entre la cohorte de pacientes mareados (fondo blanco) y la cohorte de controles (fondo gris) por grupos etarios.

	edad	sexo	N	enf. Vasc.	FA y f	DM	HTA	DL	FR=0	FR=1	FR=2	FR≥2	Farma=0	Farma=1	Farma=2	Farma≥2
Mareo	(0,14]	mujer	121	5,8	0,0	3,3	0,8	22,3	67,8	32,2	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
Control	(0,14]	mujer	272	0,4	0,0	0,4	0,4	8,5	90,4	9,6	0,0	0,0	99,6	0,4	0,0	0,0
	(0,14]	hombre	63	9,5	0,0	1,6	4,8	28,6	55,6	44,4	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	(0,14]	hombre	134	1,5	0,0	0,0	3,0	17,2	78,4	21,6	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0
	(14,29]	mujer	989	2,3	0,0	1,6	1,3	7,5	87,6	12,1	0,3	0,0	99,6	0,4	0,0	0,0
	(14,29]	mujer	2773	0,1	0,0	1,4	0,8	4,2	93,7	6,1	0,2	0,0	99,9	0,1	0,0	0,0
	(14,29]	hombre	349	0,9	0,0	2,9	6,9	10,6	79,1	20,6	0,3	0,0	99,7	0,3	0,0	0,0
	(14,29]	hombre	974	0,3	0,0	2,2	5,1	7,7	85,0	14,7	0,3	0,0	99,8	0,2	0,0	0,0
	(29,44]	mujer	2900	1,3	0,2	5,9	8,4	11,6	75,5	21,8	2,6	0,1	99,0	0,8	0,2	0,0
	(29,44]	mujer	8196	0,4	0,1	5,8	6,9	8,6	80,1	18,1	1,6	0,1	99,8	0,2	0,0	0,0
	(29,44]	hombre	1153	2,9	0,7	5,0	18,1	31,7	49,2	44,0	6,0	0,9	97,9	2,0	0,0	0,1
	(29,44]	hombre	3233	1,7	0,7	6,0	18,7	28,1	52,6	40,5	6,2	0,7	99,8	0,2	0,0	0,0
	(44,59]	mujer	3720	3,2	1,0	7,6	30,1	33,8	41,9	43,7	11,5	2,9	96,4	2,9	0,5	0,2
	(44,59]	mujer	10281	1,7	0,8	8,8	30,2	28,0	45,5	41,6	10,9	2,0	99,3	0,6	0,1	0,0
	(44,59]	hombre	1684	7,8	1,5	17,7	40,7	46,1	20,9	51,7	21,0	6,5	95,4	3,3	1,1	0,2
	(44,59]	hombre	4954	8,3	1,7	18,3	40,2	44,5	21,3	51,2	21,4	6,1	98,7	1,0	0,2	0,1
	(59,74]	mujer	4916	7,1	3,5	18,0	63,9	53,2	11,9	45,4	30,2	12,5	95,1	3,8	0,7	0,4
	(59,74]	mujer	13985	5,6	3,6	19,4	62,0	48,1	12,5	47,3	30,7	9,5	98,5	1,1	0,3	0,2
	(59,74]	hombre	2126	20,0	5,9	24,5	62,1	52,4	5,4	46,1	31,2	17,3	95,3	3,5	0,6	0,6
	(59,74]	hombre	6152	17,5	6,1	29,9	61,7	51,0	5,6	44,1	32,4	17,9	98,1	1,2	0,4	0,2
	(74,89]	mujer	4911	15,5	10,1	23,8	81,8	51,7	4,8	34,9	38,3	22,0	93,2	4,6	1,3	0,9
	(74,89]	mujer	13378	12,8	10,2	25,3	77,6	48,1	5,2	37,9	38,6	18,2	97,4	1,8	0,5	0,3
	(74,89]	hombre	2070	31,5	14,5	29,3	72,0	44,1	3,6	36,9	33,1	26,4	93,9	4,5	1,3	0,3
	(74,89]	hombre	5651	30,6	13,9	32,8	76,1	42,5	4,0	32,2	35,3	28,5	97,5	1,7	0,4	0,4
	(89,104]	mujer	314	20,1	15,6	20,1	85,0	38,2	2,9	42,7	33,4	21,0	91,7	3,8	2,9	1,6
	(89,104]	mujer	900	24,7	16,1	23,0	82,2	34,7	3,0	40,1	34,9	22,0	96,4	2,2	0,7	0,7
	(89,104]	hombre	139	32,4	13,7	23,7	78,4	26,6	2,2	43,2	37,4	17,3	91,4	6,5	0,7	1,4
	(89,104]	hombre	386	32,9	16,3	24,4	74,1	26,9	2,3	44,0	35,0	18,7	95,1	3,1	0,8	1,0

Las celdas aluden al porcentaje respecto del número de la columna nombrada "N", i.e., de los pacientes en ese grupo etario.

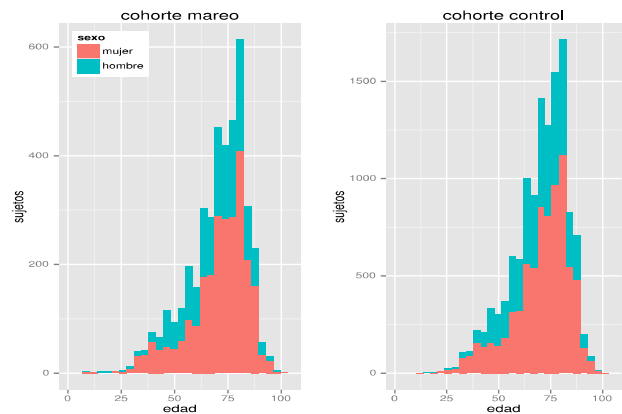
Enf. Vasc: Enfermedad Cardiovascular. FA y f: Fibrilación Auricular o flutter. DM: Diabetes Mellitus. HTA: Hipertensión Arterial. DL: Dislipemia. FR: Factores de riesgo vascular. Farma: fármacos de perfil cardiovascular (ver el texto)

## Diabetes mellitus

Tabla 18: Prevalencia de diabetes mellitus en las cohortes

	no	sí
Control (%)	82,3	17,7
Mareo (%)	83,8	16,2

Figura 9: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de diabetes mellitus en las cohortes



## Hipertensión arterial

Figura 10: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de hipertensión arterial en las cohortes

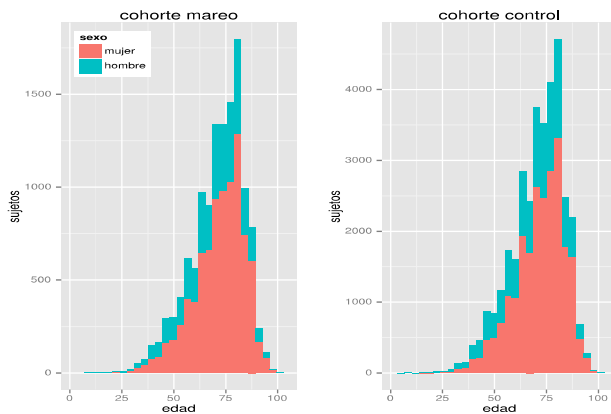


Tabla 19: Prevalencia de hipertensión arterial en las cohortes

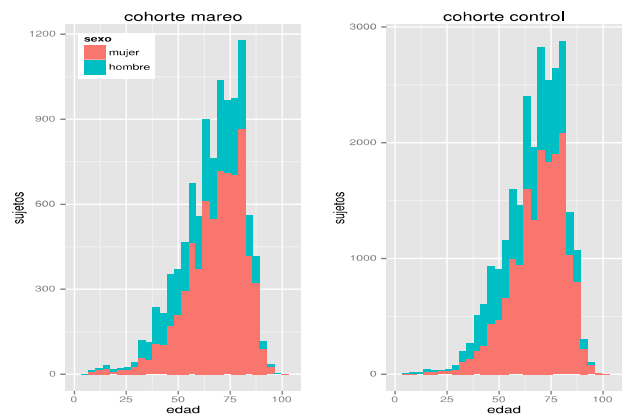
	no	sí
Control (%)	51,6	48,4
Mareo (%)	50,3	49,7

## Dislipemia

Tabla 20: Prevalencia de dislipemia en las cohortes

	no	sí
Control (%)	63,4	36,6
Mareo (%)	59,8	40,2

Figura 11: Distribución por sexo y edades de la prevalencia de dislipemia en las cohortes



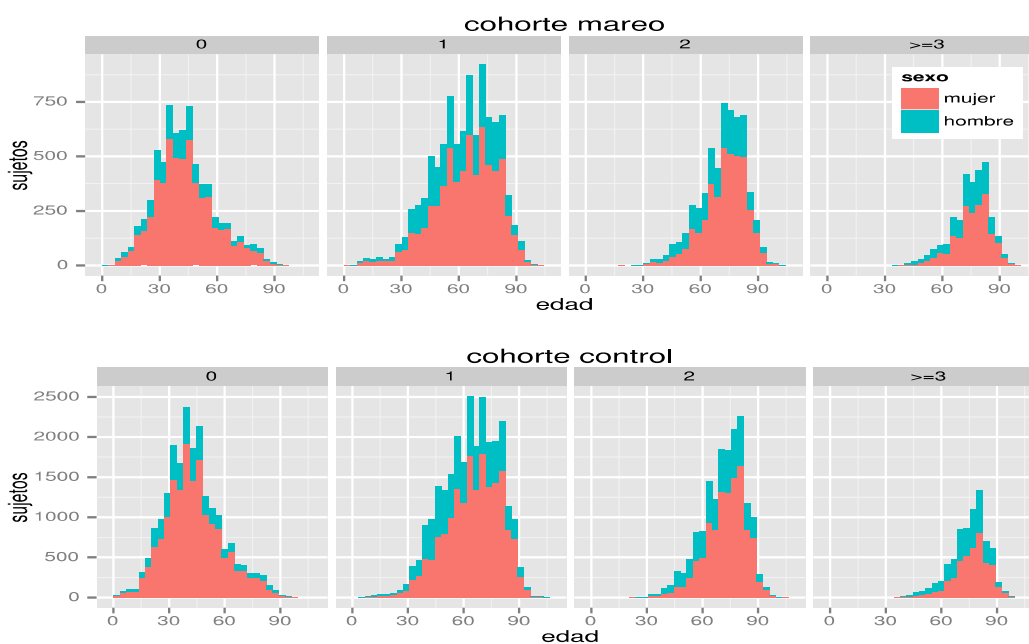
## Número de factores de riesgo

Dado el efecto multiplicativo que pueden tener los distintos factores de riesgo cardiovascular, se muestra también el número de los mismos en los pacientes.

Tabla 21: Número de factores de riesgo en las cohortes

	0	1	2	≥3
Control(%)	29,2	37,5	23,0	10,2
Mareo(%)	27,3	38,4	22,8	11,5

Figura 12: Distribución del número de factores de riesgo en las cohortes

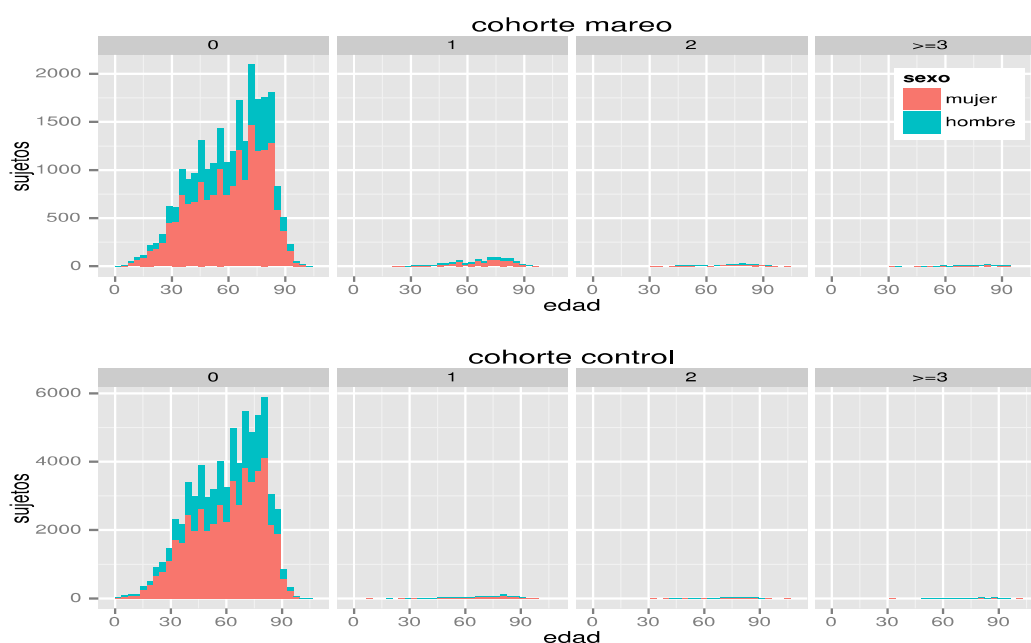


## Número de fármacos de perfil cardiovascular

Tabla 22: Número de fármacos de perfil cardiovascular en las cohortes

	0	1	2	≥3
Control(%)	98,6	1,0	0,3	0,2
Mareo(%)	95,6	3,2	0,8	0,4

Figura 13: Distribución del número de fármacos de perfil cardiovascular en las cohortes



### Significación estadística

A continuación se presenta información de la comparabilidad de las cohortes mediante contrastes de hipótesis de las variables de las cohortes.

Tabla 23: Significación estadística de las diferencias entre las variables de partida de las cohortes

Variable	Magnitud de la diferencia de prevalencias en las cohortes	Test $\chi^2$	Grados de libertad	Valor p
Sexo	0,3%	$\chi = 1.08$	1	0.30
Enf cardiovasc.	1,5%	$\chi = 54.18$	1	0.00
FA y flutter auricular	0,1%	$\chi = 0.05$	1	0.82
Diabetes mellitus	1,5%	$\chi = 31.22$	1	0.00
Hipertensión arterial	1,3%	$\chi = 10.99$	1	0.00
Dislipemia	3,6%	$\chi = 105.33$	1	0.00

Enf. cardiovasc.: Enfermedad cardiovascular . FA: Fibrilación auricular

Las edades media en las cohortes fueron 60,77 y 60,86 años, diferencia de 0,09 años (t-Student = -0.66, grados de libertad = 44537,77, p = 0,59).

La significación en la diferencia de prevalencias de las variables dicotómicas en las dos cohortes se muestra en la tabla 23, como puede comprobarse, la cohorte de pacientes mareados presentaba mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial y dislipemia. La cohorte control presentó mayor prevalencia de diabetes mellitus.



El número de factores de riesgo vascular también alcanzó significación,  $\chi = 58,13$ , grados de libertad = 3,  $p = 0,00$ . Así como el número de fármacos de perfil cardiovascular,  $\chi = 747,20$ , grados de libertad = 3,  $p=0,00$ .

### Tiempos de seguimiento

La mediana del tiempo de seguimiento hasta el evento o la censura administrativa fue 2,7 años (IC 95% 2,7-2,7), con un máximo de 5,5 años, y P (percentil) 25 y 75 de 1,3 años y

Figura 14: Tiempo de seguimiento en ambas cohortes

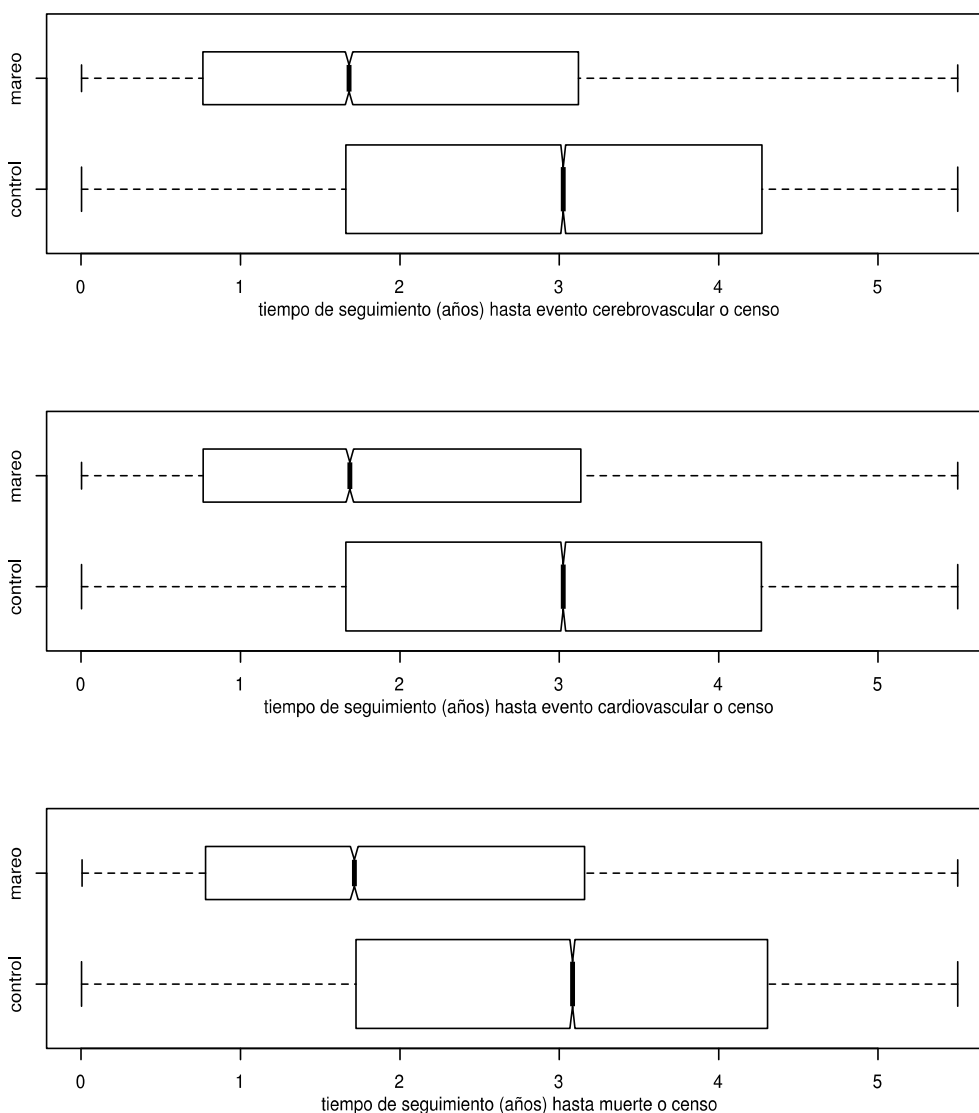


Diagrama de caja y bigotes, en cada caso la línea central representa la mediana del tiempo de seguimiento, la caja representa el rango intercuartílico RIQ, y los bigotes el valor máximo o mínimo comprendido a una distancia de  $1,5 \cdot RIQ$  de la caja. Las mellas en la caja representan el intervalo de confianza al 95% de la mediana. La superficie de la caja es proporcional al tamaño muestral. 70

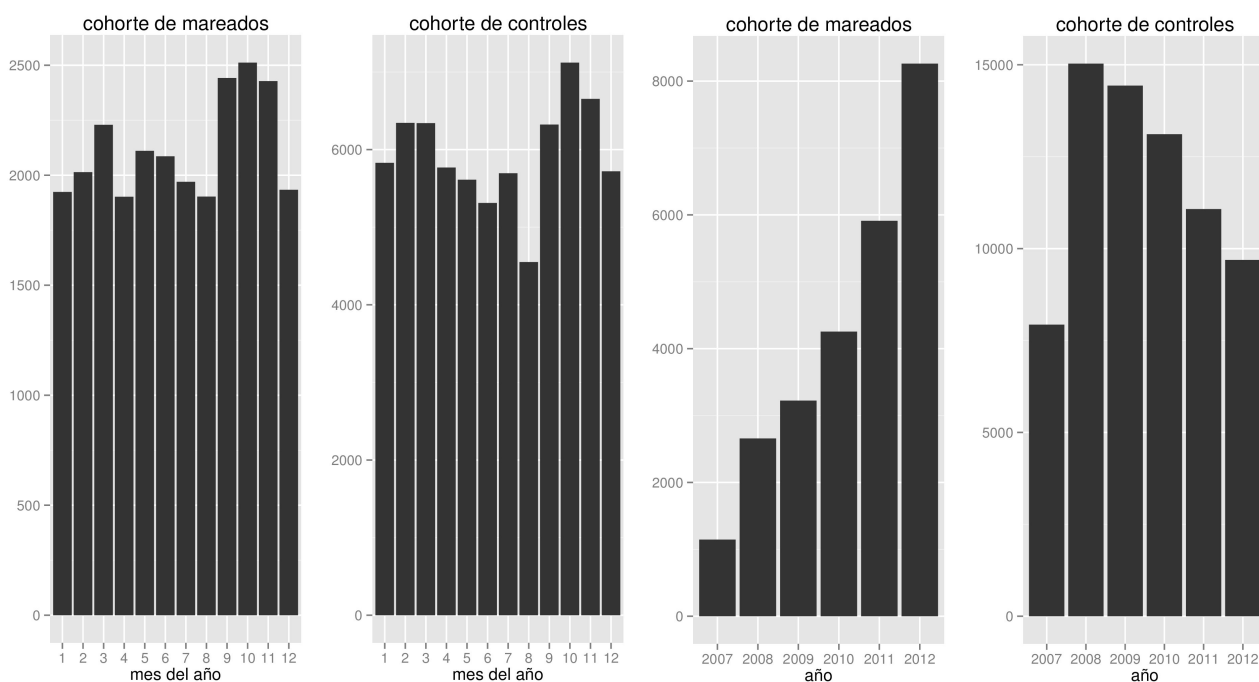
4,1 años respectivamente. En la cohorte mareo la mediana fue 1,7 años (IC 95% 1,7-1,7), P25 0,8 y P75 3,1 años. En la cohorte control la mediana fue 3,0 años (IC 95% 3,0-3,0),

P25 1,7 y P75 4,3 años. El seguimiento mínimo y máximo fue igual en ambas cohortes, de 1 día a 5,5 años.

Cuando se compararon los tiempos de seguimiento de la cohorte mareo y la cohorte control para los eventos cerebrovasculares se comprobó que el tiempo de seguimiento de los pacientes con mareo fue menor (figura 14, arriba). Se examinó también en las variables secundarias, y se observó que para estas variables también el tiempo de seguimiento había sido menor (figura 14, en medio y abajo).

Por ello se examinó si el patrón temporal de los episodios índice había sido diferente en ambas cohortes. En la figura 15 (izquierda) se observa la frecuencia de consultas en los distintos meses del año, y en la figura 15 (derecha) las consultas en los distintos años que involucró el estudio, siendo notorio que aproximadamente la mitad de los pacientes de la cohorte mareo consultaron por su episodio índice en los últimos dos años del estudio, no siendo así entre los controles.

*Figura 15: Distribución de la fecha del episodio índice en las cohortes, según los años del estudio y los meses del año*



## Análisis de las hipótesis

### Primera hipótesis

La primera hipótesis propone que el mareo en algunos pacientes podría ser un marcador de riesgo vascular, por lo que los pacientes con mareo tendrían un exceso de riesgo respecto de otros pacientes que tuvieran los mismos factores de riesgo pero sin mareo. La hipótesis es que la cohorte de pacientes con mareo tendrá mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares y muerte.

Tabla 24: Incidencia de eventos cerebrovasculares en las cohortes al fin del estudio

Cohorte	Evento presente	Evento ausente	Total	I.A.
Mareo	354	25101	25455	1,39%
Control	1543	69726	71269	2,17%
Total	1897	94827	96724	1,96%

I.A. Incidencia acumulada

### Incidencias acumuladas

La tabla de contingencia de eventos cerebrovasculares y exposición a mareo al fin del estudio se muestra en la tabla 24.

Como medida de la fuerza de la asociación, la incidencia de eventos cerebrovasculares fue mayor en la cohorte control (2,17%) que en la cohorte mareo (1,39%), con una razón de incidencia acumulada de 0,64 (IC 95% 0,57-0,72)

Como medidas del efecto, la diferencia de incidencia acumulada -0,77% (IC 95% -0,95 a

Tabla 25: Estimador de Kaplan Meier de la incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares a lo largo del seguimiento

Tiempo	Cohorte control			Cohorte mareo		
	Sujetos en riesgo	Eventos*	I.A. (IC 95%)	Sujetos en riesgo	Eventos*	I.A. (IC 95%)
0	71269	-	-	25455	-	-
15 días	70934	40	0,06 (0,04-0,07)	25187	30	0,12 (0,08-0,16)
30 días	70559	35	0,11 (0,08-0,13)	24904	13	0,17 (0,12-0,22)
90 días	68728	117	0,27 (0,23-0,31)	23455	45	0,36 (0,28-0,43)
180 días	66638	139	0,48 (0,43-0,53)	21462	40	0,53 (0,44-0,62)
1 año	60620	222	0,82 (0,76-0,89)	16912	57	0,83 (0,71-0,94)
2 años	49039	402	1,55 (1,45-1,64)	10962	76	1,37 (1,20-1,54)
3 años	35851	282	2,19 (2,07-2,32)	6731	50	1,93 (1,70-2,16)
4 años	21722	188	2,83 (2,67-2,98)	3600	25	2,40 (2,10-2,69)
5 años	7407	112	3,56 (3,35-3,77)	1068	17	3,08 (2,63-3,52)
5,5 años	80	6	3,66 (3,44-3,89)	5	1	3,19 (2,69-3,69)

\* Eventos cerebrovasculares (ictus o accidente isquémico transitorio) durante el período.  
I.A. Estimador de Kaplan Meier de la Incidencia Acumulada. IC Intervalo de confianza

-0,60). La fracción atribuible en los expuestos fue -55,68% (IC 95% -74.59 a -38.82) y la fracción atribuible en la población -10,39% (IC 95% -12,78 a -8,05).

Esta medida de la incidencia, tiene el inconveniente de no considerar los diferentes tiempos de seguimiento, por lo cual se presenta en la tabla 25 el cálculo de las incidencias acumuladas durante distintos períodos del seguimiento según el estimador de Kaplan y Meier, que incluye en el denominador a aquellos sujetos que estaban en el estudio al inicio del período, de modo que los pacientes censurados no son incluidos en el denominador del siguiente escalón. Esta tabla también aporta información valiosa sobre el número de pacientes en los tramos y la censura.

## Densidades de incidencia

### Medidas de la fuerza de la asociación:

la densidad de incidencia de evento cerebrovascular fue 0,19 por diez mil personas-día en la cohorte de pacientes con mareo y 0,20 en la cohorte control (tabla 26). La razón de densidades de incidencia fue 0,93 con los intervalos de confianza incluyendo la unidad (IC 95% 0.83-1.05)

Tabla 26: Densidades de incidencia de eventos cerebrovasculares en las cohortes al fin del estudio

Cohorte	Evento	Tiempo de exposición (días)	DI*
Mareo	354	18858079	0,19
Control	1543	76675410	0,20
Total	1897	95533489	0,20

**Medidas del efecto:** La diferencia en las tasas de incidencia fue -0,01/10000 personas-día con intervalo de confianza que incluye la unidad (IC 95% -0,04 a 0,01). La fracción atribuible en expuestos de la densidad de incidencia tampoco alcanzó significación (-7,20% IC 95% -20,67 a 4,55). La fracción atribuible en la población de la densidad de incidencia fue -1,34% (IC 95% -1,84 a 0,85).

\*DI: Densidad de Incidencia por diez mil personas-día

## Segunda hipótesis

El mareo en algunos pacientes podría ser expresión de patología vascular isquémica transitoria paucisintomática. La hipótesis es que en los pacientes con mareo se darán con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares precoces. En estos pacientes la frecuencia de eventos cardiovasculares precoces será aproximadamente similar al de la cohorte control, según el riesgo cardiovascular de partida, menos influenciado por el mareo.

## Comparación de curvas de evento. Análisis univariante

### Resultado principal: eventos cerebrovasculares

En la figura 16 se muestra la gráfica de eventos cerebrovasculares (estimador de Kaplan-Meier) en ambas cohortes, con sus intervalos de confianza al 95%

Se observa que la línea de aparición de eventos es aproximadamente constante entre los controles, en los pacientes mareados también se observa una línea de ascenso suave, aunque de pendiente ligeramente menor. Hay una sutil "joroba" en la curva correspondiente a los pacientes mareados que no se observa entre los controles, que hace que al inicio del seguimiento la curva de eventos de los pacientes con mareo esté

ligeramente por encima de la curva de los controles. Posteriormente las curvas se solapan y cruzan, y poco después de terminar el primer año de seguimiento las curvas se van separando, estando la de los pacientes con mareo por debajo de la de los controles, sin dejar de solaparse los intervalos de confianza al 95%. En el contraste de hipótesis Log rango (Mantel-Haenszel), en la cohorte mareo se observaron 1543 eventos esperándose 1512, y en la cohorte control 354 esperándose 385. La diferencia entre las curvas no es significativa, con  $\chi^2 = 3,1$  para un grado de libertad,  $p = 0,08$

Nótese que las curvas son suaves, como corresponde al gran tamaño muestral, aunque al fin del seguimiento hay menos eventos, especialmente en la cohorte mareo, ofreciendo la curva un aspecto escalonado más habitual en las gráficas de Kaplan Meier.

Nótese también la muy baja frecuencia de eventos, estando el rango del eje de abscisas entre 0% y 4%

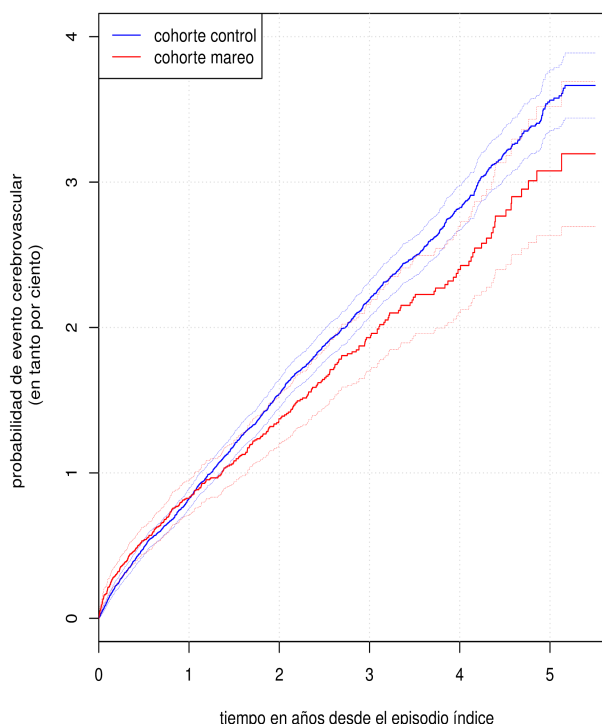
### **Resultados secundarios: eventos cardiovasculares y muerte**

En la figura 17 se muestra la gráfica de probabilidad de eventos cardiovasculares (estimador de Kaplan Meier) en ambas cohortes, en el contraste de hipótesis  $\chi^2 = 24,6$ , para un grado de libertad,  $p = 0,00$ .

En la figura 18 se muestra la probabilidad de muerte en las cohortes, dado el evidente solapamiento no se muestran los intervalos de confianza ( $\chi^2 = 0,3$ ,  $p = 0,59$  para un grado de libertad).

A continuación se muestran las mismas curvas pero conjuntamente para cada cohorte. En la figura 19 se observan los distintos eventos (cerebrovasculares, cardiovasculares y muerte) en la cohorte mareo. Y en la figura 20 para la cohorte control.

*Figura 16: Curva de eventos cerebrovasculares en ambas cohortes*



*Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza al 95%*

Figura 17: Curva de eventos cardiovasculares en ambas cohortes

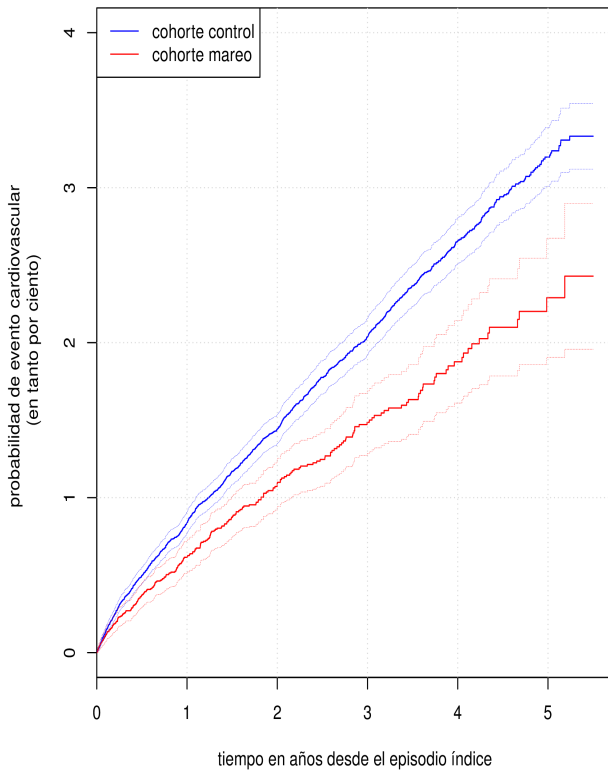
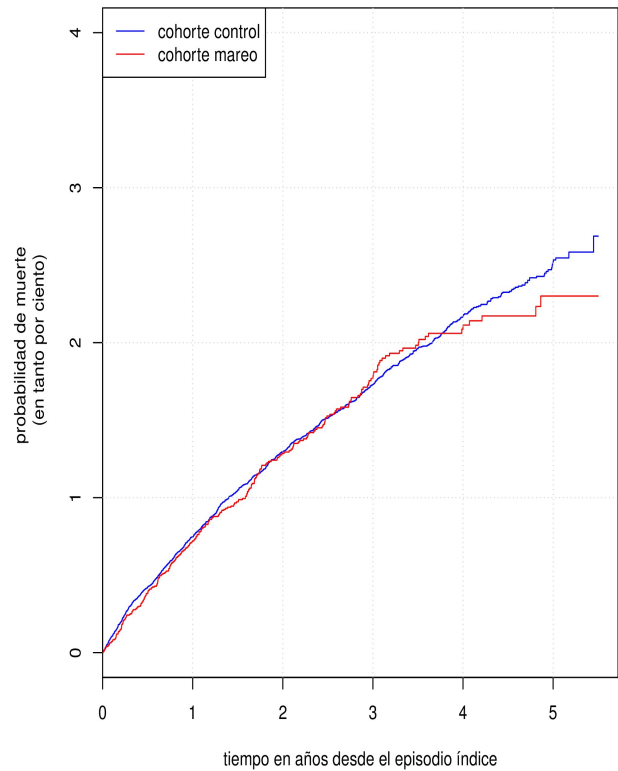


Figura 18: Curva de mortalidad en ambas cohortes



Las líneas punteadas representan el intervalo de confianza al 95%

Por el evidente solapamiento entre las curvas no se han representado los intervalos de confianza

Figura 19: Curva de eventos en la cohorte mareo

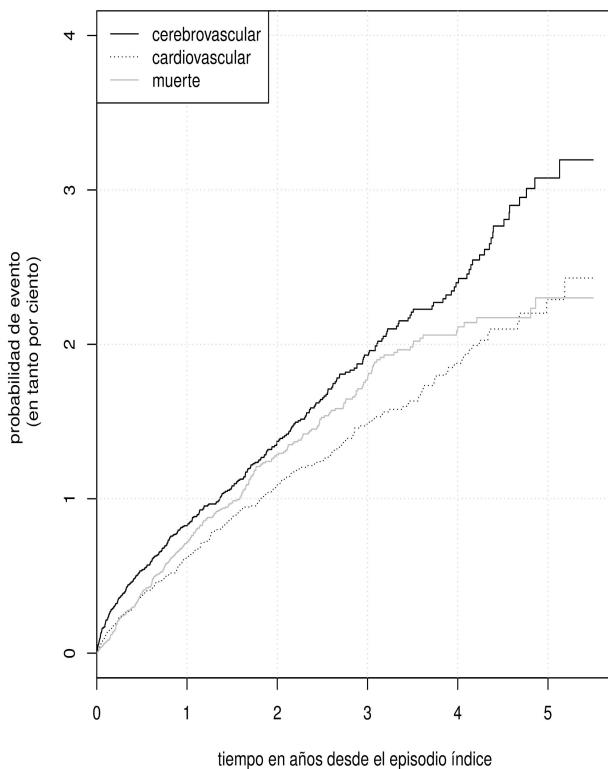


Figura 20: Curva de eventos en la cohorte control

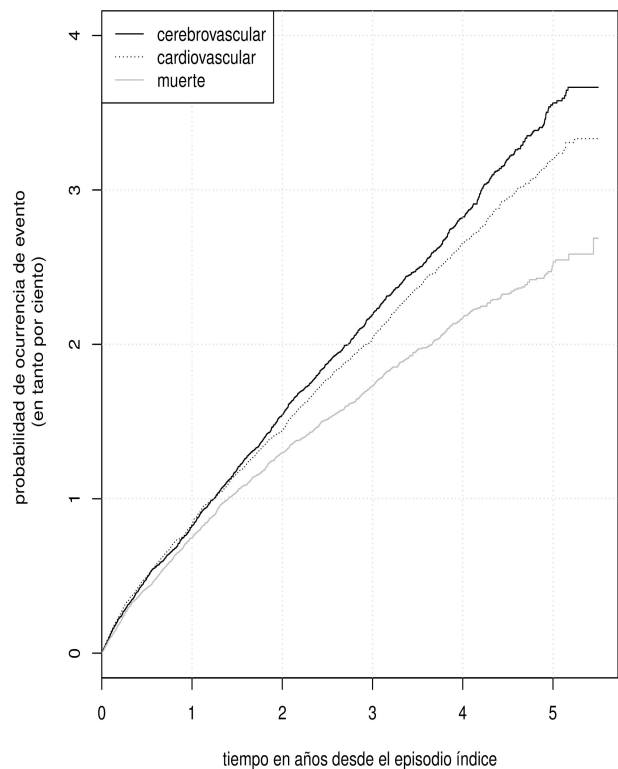
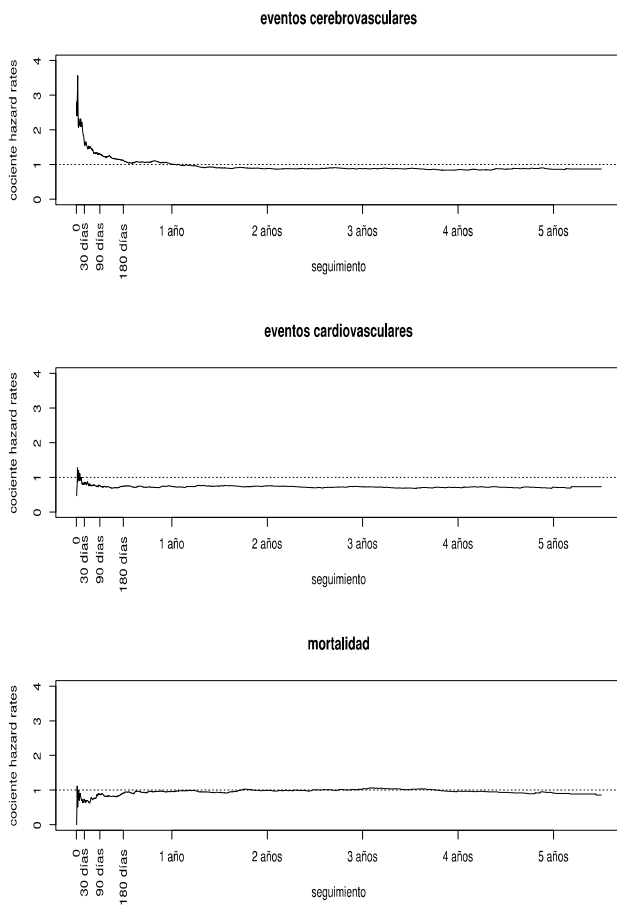


Figura 21: Cociente entre el estimador de Nelson-Aalen en la cohorte mareo y el estimador en la cohorte control para los distintos eventos de resultado.



En la figura 16 se ha mostrado el estimador de Kaplan y Meier de la incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares. El estimador de del riesgo de Nelson-Aalen (*hazard rate*) es en este caso cabalmente superponible. Para relacionar el riesgo en ambas curvas se presenta en la figura 25 (arriba) el cociente entre el estimador de Nelson-Aalen de la cohorte mareo y el de la cohorte contro, respecto del tiempo de seguimiento. Se observa que al inicio del seguimiento la relación es mayor a la unidad, descendiendo posteriormente hasta la unidad, quedando durante el resto del seguimiento de modo aproximadamente horizontal.

Si realizamos ahora la misma comparación para los eventos cardiovasculares y la mortalidad, no se observa la misma morfología. En vez de ello la distribución del cociente es aproximadamente similar durante el seguimiento, en el caso de la mortalidad (figura 21abajo) transcurre aproximadamente por la unidad, en el caso de los eventos cardiovasculares (figura 21 centro) ligeramente por debajo de la misma.

Nótese que se trata de una forma de identificar una diferencia que en términos absolutos es muy sutil, como se discutirá más adelante

### Análisis de Hazard Ratio univariante

Se examinó mediante el modelo de Cox la Hazard Ratio (HR) de la variable de estudio exposición respecto de las variable de resultado, al final del seguimiento y en 3 momentos

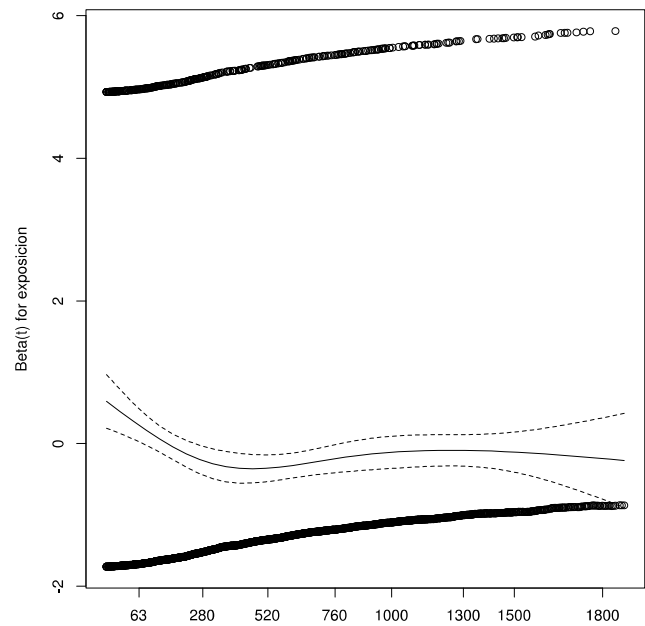
Tabla 27: Hazard Ratios de los distintos eventos durante el seguimiento inicial y tardío

Evento:	Hazard Ratio (Intervalo de Confianza al 95%)			
	30días	90días	180días	5,5años
Cerebrovascular	1,61 (1,11-2,35)	1,31 (1,02-1,68)	1,13 (0,92-1,38)	0,90 (0,80-1,01)
Cardiovascular	0,82 (0,52-1,30)	0,77 (0,57-1,03)	0,75 (0,59-0,95)	0,72 (0,63-0,82)
Muerte	0,72 (0,41-1,28)	0,88 (0,65-1,20)	0,91 (0,72-1,15)	0,97 (0,85-1,10)

de interés: al mes, a los 3 meses, y a los 6 meses de seguimiento, sin incluir las demás covariables, que se analizarán posteriormente en el análisis multivariante.

En la tabla 27 se muestra las *Hazard Ratios* de la variable exposición a mareo incidente para las variables de resultado evento cerebrovascular, evento cardiovascular y muerte. Es notable que respecto del resultado de eventos cerebrovasculares, a los 30 días la HR 1,61 con valor  $p = 0,01$ , a los 90 días sigue siendo mayor que la unidad, aunque con un valor más bajo de 1,31,  $p = 0,04$ ; y a los 180 días pierde la significación HR 1,13  $p = 0,25$ . Al fin del seguimiento la HR es menor que la unidad aunque su intervalo de confianza la incluye ( $p = 0,08$ ). Para los eventos cardiovasculares, la exposición tiene un patrón claramente distinto, pues en todos los tiempos es menor que uno, a los 30 y 90 días el intervalo de confianza incluye la unidad, y a los 180 días la diferencia ya es significativa. Respecto de la mortalidad, los intervalos de confianza incluyen claramente la unidad en todos los tiempos. Compárese estos datos con las gráficas de eventos mostradas en las figuras 16,17 y 18)

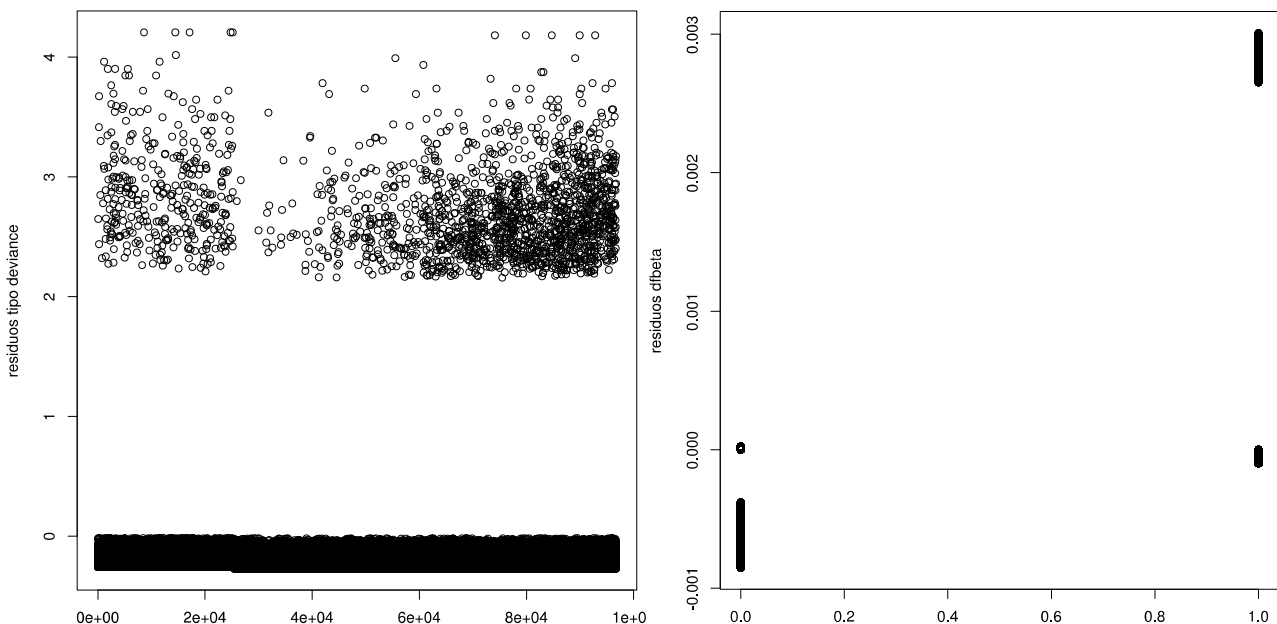
Figura 22: gráfico de coeficientes tiempo dependientes beta (t) para la variable exposición



### Análisis del cumplimiento de las asunciones del modelo de Cox

Respecto de la asunción de riesgos proporcionales, el resultado, únicamente con la variable exposición, fue  $\rho = -0,04$ ,  $\chi^2 = 2,72$ ,  $p = 0,10$ . La expresión gráfica de los coeficientes beta se puede ver en la figura 22.

Figura 23: Residuos tipo deviance y dfbeta de la variable exposición





Respecto de la influencia de los residuos en los coeficientes, las gráficas de residuos tipo deviance y dfbeta se pueden observar en la figura 23

## Análisis de regresión múltiple de Cox

Además de los dos objetivos que se han hecho operativos mediante las dos hipótesis examinadas, el trabajo propuso un tercer objetivo: analizar la relación entre el riesgo de ocurrencia de eventos cerebrovasculares y los factores de riesgo vascular de los pacientes.

Para ello, se ajustó un modelo de Cox empezando con el modelo vacío y se fueron añadiendo las variables manualmente.

La variable exposición resultó no significativa con  $p = 0,08$ , pero se retuvo en el modelo por su valor clínico y por su especial comportamiento a lo largo del tiempo.

La variable de enfermedad cardiovascular establecida no se retuvo por ser no significativa, con HR 1,092 (IC 95% 0,96-1,24). Al finalizar el modelo se volvió a reintroducir y no imprimió cambios apreciables en ninguno de los otros coeficientes.

La variable número de fármacos de perfil cardiovascular tampoco se retuvo por ser no significativa HR 1,18 (IC 95% 0,94-1,48), sin influir en el resto de covariables.

Una de las variables que se usó en el pareamiento fue el número de factores de riesgo vascular, que es sencillamente la suma de los otros factores registrados (enfermedad cardiovascular, FA, DM, HTA y DL). Se introdujo esta variable para comprobar su impacto en el modelo, con el resultado de que exposición, edad y sexo se mantuvieron sin cambios, pero el resto de covariables (incluidas como sumandos dentro de esta variable

Tabla 28: Hazard Ratios para evento cerebrovascular de las diferentes covariables en el seguimiento inicial y al final del estudio

Hazard Ratio para evento cerebrovascular (Intervalo de Confianza al 95%)				
Variable	30días	90días	180días	5,5años
Exposición <sup>†</sup>	1,63* (1,12-2,37)	1,31* (1,02-1,69)	1,12 (0,91-1,38)	0,92 (0,82-1,04)
Edad	1,06*** (1,05-1,08)	1,07*** (1,06-1,08)	1,07*** (1,06-1,08)	1,06*** (1,05-1,06)
Sexo (hombre)	1,54* (1,06-2,22)	1,19 (0,93-1,53)	1,19 (0,98-1,45)	1,20*** (1,09-1,32)
Diabetes mellitus	1,85** (1,27-2,70)	1,59*** (1,23-2,04)	1,28* (1,05-1,57)	1,44*** (1,31-1,59)
Fibrilación auricular <sup>‡</sup>	1,15 (0,64-2,06)	1,38 (0,96-1,97)	1,16 (0,86-1,57)	1,21* (1,04-1,40)
Hipertensión arterial	1,04 (0,69-1,59)	0,96 (0,73-1,26)	1,00 (0,81-1,23)	1,19** (1,07-1,33)

\* significativo para  $p < 0,05$ . \*\* significativo para  $p < 0,01$ . \*\*\* significativo para  $p < 0,001$

<sup>†</sup> Exposición a mareo. <sup>‡</sup> Incluye flutter auricular.

“suma de factores de riesgo”) sufrieron un impacto notable, sólo la diabetes se mantuvo significativa, pasando de HR 1,44 (IC 95% 1,30-1,58) con  $p = 5,81 \times 10^{-13}$  a HR 1,36 (IC 95% 1,15-1,60) con  $p = 2,5 \times 10^{-4}$ . Se examinó por tanto la interacción entre la DM y la suma de factores de riesgo, con HR = 0,937 (IC 0,838-1,047), por lo que se consideró colinearidad y no interacción.

Se examinó también el modelo estratificando por sexo, sin identificarse cambios en el modelo. Al estratificar por edad tampoco hubo cambios relevantes en el modelo, con la excepción de la dislipemia, cuya significación, que ya estaba en el límite  $p = 0,03$  pasó a  $p = 0,08$ , y su coeficiente, que producía una HR muy cercana a la unidad (HR = 1,10 [IC 95% 1,01-1,21]) pasó a incluir la unidad (HR = 1,08 [IC 95% 0,99-1,19]). Aunque el modelo final no se realizó estratificando por edad, se decidió no mantener la dislipemia porque su inclusión generaba dos dudas: primero su significación estadística en el límite que se pierde al estratificar por edad levanta sospechas de poder ser una asociación espuria fruto del gran tamaño muestral; segundo, como se verá en el apartado siguiente, la distribución de sus coeficientes Betas levanta dudas sobre su adecuación a la asunción de los riesgos proporcionales del modelo de Cox. Estas dos dudas no quedaron contrapesadas por un coeficiente relevante que produjera una HR de suficiente valor clínico, por lo que se simplificó el modelo extrayendo la dislipemia.

De forma que le modelo resultante quedó compuesto por las variables: exposición a mareo incidente (no significativa al final del seguimiento), sexo (como basal, mujer), edad, fibrilación o *flutter* auricular, diabetes mellitus e hipertensión arterial. En la tabla 28 se pueden consultar las *Hazard Ratios* de las distintas covariables y en los diferentes tiempos examinados. Como puede comprobarse, en el modelo al inicio del seguimiento no se retuvieron las mismas covariables que al final del mismo.

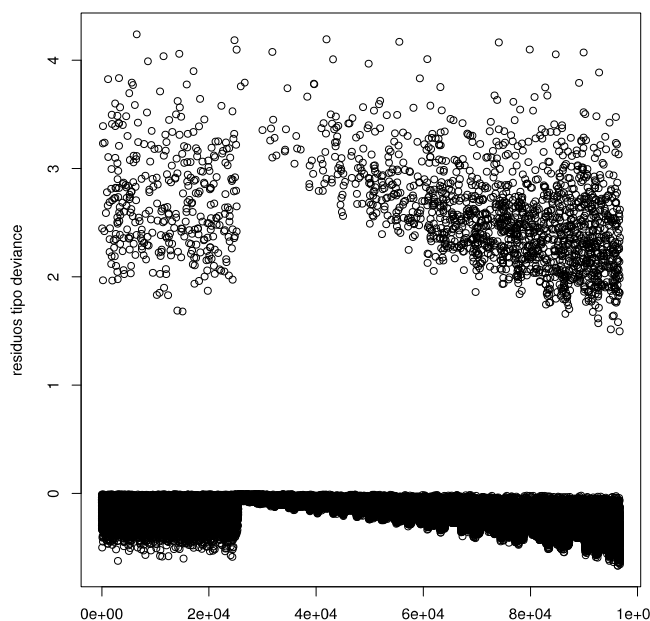
### **Análisis de las asunciones del modelo**

Se examinó el modelo, en el que estaba incluida inicialmente la dislipemia, para examinar el cumplimiento de las asunciones matemáticas que realiza el modelo de Cox:

Figura 24: Residuos tipo deviance del modelo completo

Respecto del supuesto de los riesgos proporcionales, este modelo no llegó a violarlo de modo global, aunque se aproximó, con una  $p = 0,06$ ,  $\chi^2 = 13,45$ .

Dos covariables tuvieron estadísticos que hacían sospechar la violación del supuesto: la edad  $\rho = -0,06$ ,  $\chi^2 = 6,66$ ,  $p = 0,01$  y la hipertensión arterial  $\rho = 0,04$ ,  $\chi^2 = 3,84$ ,  $p = 0,05$ . La expresión gráfica de los coeficientes beta puede observarse en la figura 25. Como puede apreciarse, es se puede trazar una línea horizontal que atravesase el valor cero para las variables, con la excepción de la dislipemia, en que el patrón no es claramente horizontal, y que se extrajo del modelo. En el caso de la exposición, aunque la horizontal



no es cabal, no parece que la violación del supuesto sea relevante.

Respecto de los residuos tipo *dfbeta* y *deviance*, pueden verse respectivamente en las figuras 26 y 24

Al extraer una variable del modelo se repitió el examen de las asunciones del mismo, con resultados muy similares. Respecto de los riesgos proporcionales, como puede verse en la tabla 29 el modelo de modo global está en la frontera de la violación del mismo, asimismo la variable hipertensión arterial. La variable edad tiene  $p = 0,01$

Pese a las dudas levantadas, fundamentalmente desde el punto de vista del cumplimiento de las asunciones matemáticas se mantuvo el modelo. Más adelante discutiremos las repercusiones de estos resultados.

*Tabla 29: Examen de la asunción de riesgos proporcionales para el modelo final*

	Rho	$\chi^2$	p
Mareo	-0.03	1.86	0.17
Edad	-0.06	6.86	0.01
Sexo	-0.03	1.27	0.26
FA	-0.02	0.46	0.50
DM	-0.00	0.01	0.91
HTA	0.04	3.93	0.05
GLOBAL	NA	12.76	0.05

*Mareo: exposición a mareo incidente. FA: Fibrilación o flutter auricular. DM: Diabetes. HTA: Hipertensión arterial*

Figura 25: Gráfico de Betas del modelo de Cox

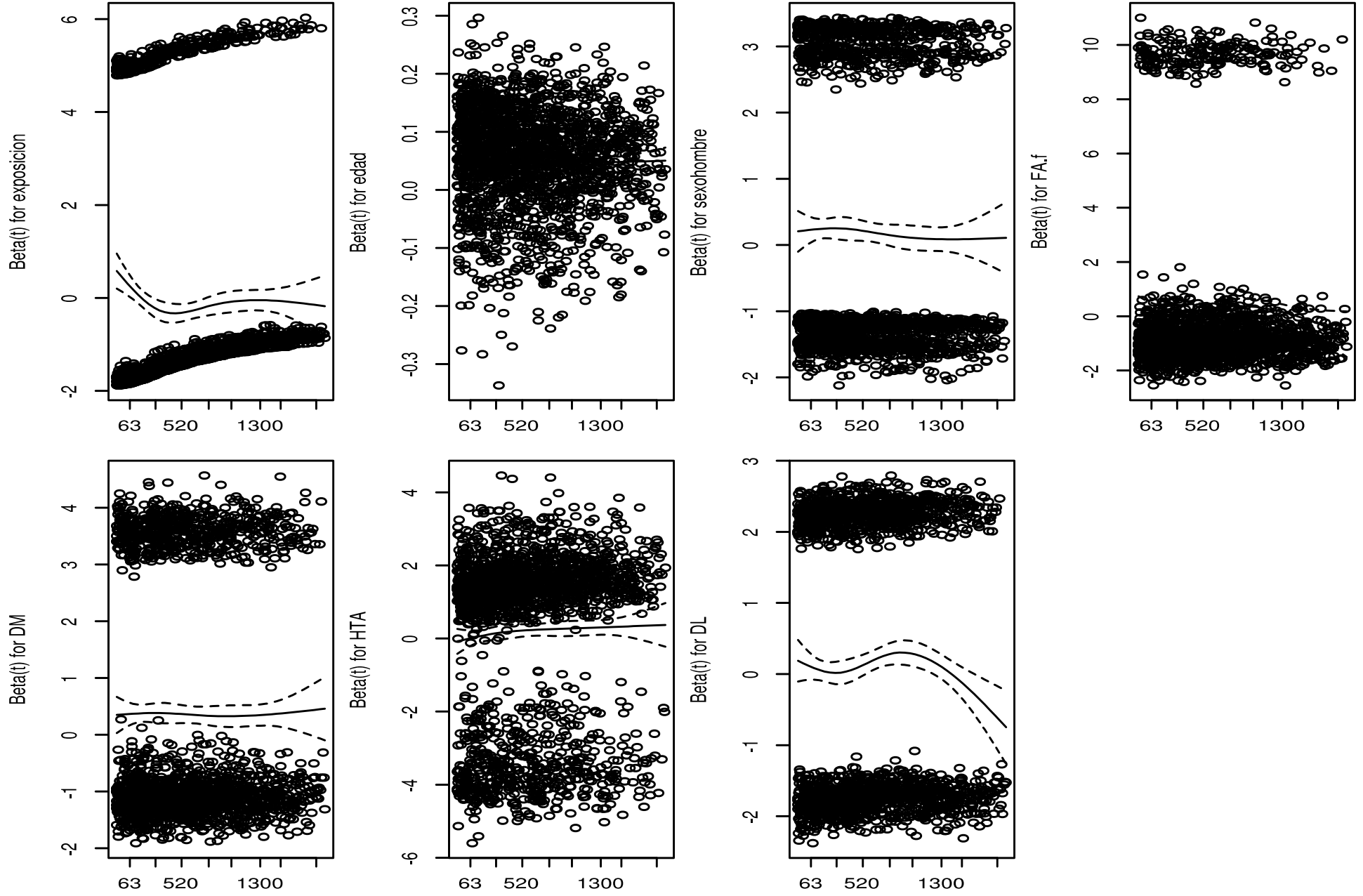
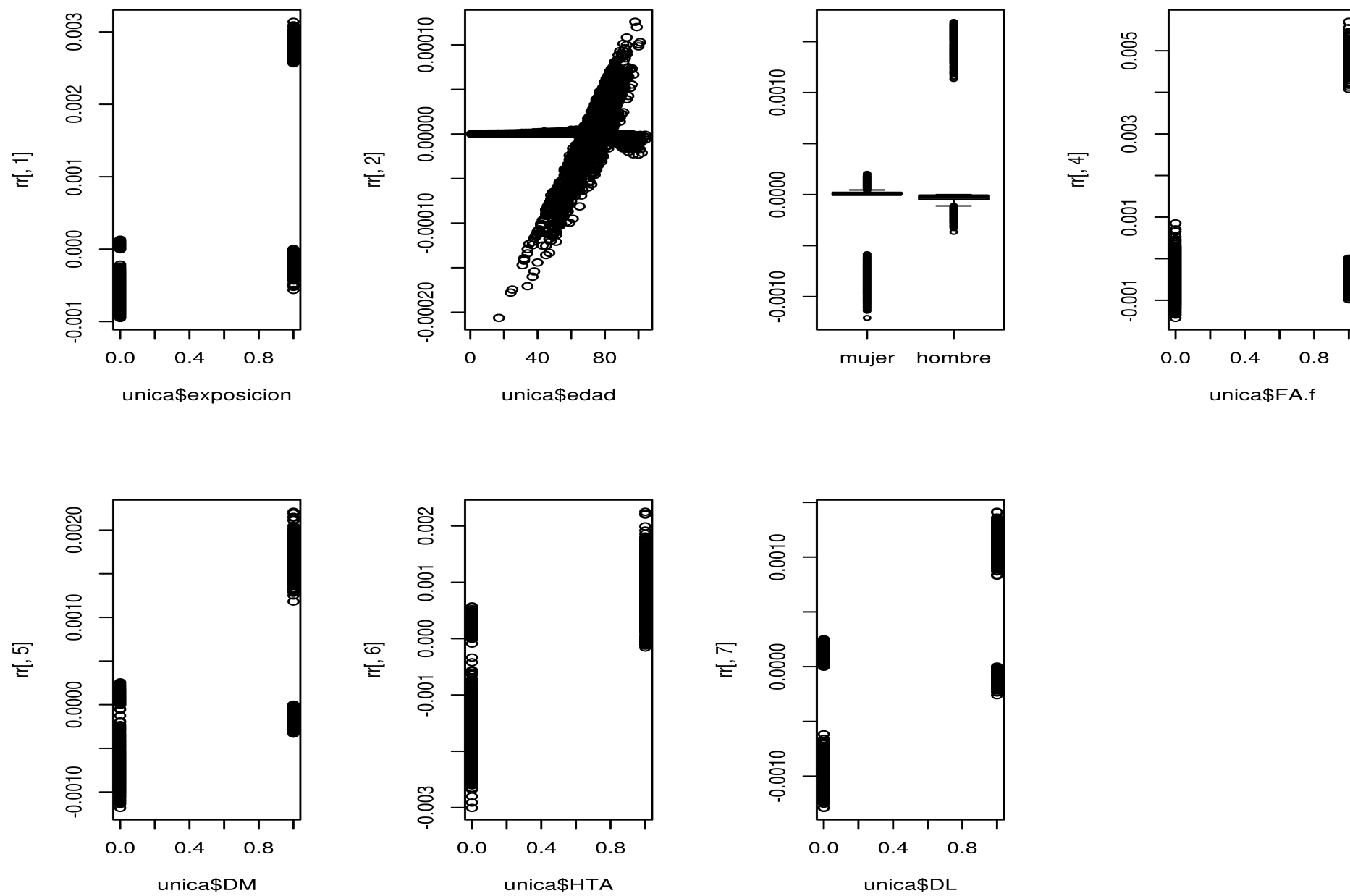


Figura 26: Gráfico de influencias sobre los coeficientes de las covariables (residuos  $dfbetas$ )





# DISCUSIÓN

## Sobre las cohortes

La prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue significativamente mayor entre los pacientes con mareo respecto de la población, aunque la prevalencia atribuible en la población es baja.

La cohorte de pacientes con mareo está compuesta mayoritariamente por mujeres, a lo largo de los distintos grupos etarios, con una relación global mujer:hombre de 70%:30% (tabla 13) congruente con la literatura previa (ver arriba, apartado de *epidemiología*, figura 2, páginas 12 y ss.) a diferencia de la población de partida, en que la relación es igualitaria. Los pacientes con mareo también tienen mayor edad (tabla 10 y figura 5) y mayor prevalencia de todos los factores de riesgo vascular recabados que la población general.

## Comparabilidad de las cohortes

Para comparar la cohorte mareo con la cohorte control, la tabla 17 permite comprobar que la prevalencia de los distintos factores de riesgo es similar en los distintos grupos etarios, con la salvedad de los pacientes más jóvenes, en que se observa mayor morbilidad en la cohorte de pacientes con mareo. La distribución de los distintos factores de riesgo por sexo y edad también ha sido equiparable (figuras 6 a 13).

Como puede verse en la tabla 23 y en el texto, varias variables han sido diferentes de modo estadísticamente significativo (enfermedad cardiovascular, DM, HTA y DL, y también en la ocurrencia de varios factores de riesgo y de consumo de distintos fármacos considerados como de perfil cardiovascular), con valores bajos del estadístico p. Sin embargo ha de recordarse que la significación estadística es sencillamente una medida de error alfa, y aunque se rechaza que las cohortes sean iguales, cuando se dispone de tamaños muestrales tan grandes como el de este trabajo pueden encontrarse asociaciones espurias. Si atendemos más bien a la magnitud de las diferencias, vemos que en general son reducidas, aunque en algunos factores de riesgo las diferencias son mayores, como en la dislipemia, con una prevalencia de 40,2% en la cohorte mareo y de 36,6% en la cohorte control, o el número de fármacos de perfil cardiovascular (tabla 22), consumido por el 4,4% de los pacientes con mareo y sólo por el 1,5% de los controles.

Una diferencia no prevista y para la que no había establecido ningún mecanismo de control fue el patrón temporal de los episodios índice, que fue distinto entre las cohortes. De hecho no se detectó precozmente durante el análisis, sino que al analizar el tiempo de seguimiento de eventos cerebrovasculares, se comprobó que había sido menor en la cohorte mareo. Inicialmente se pensó que pudiera ser representativo de lo planteado como hipótesis: la cohorte mareo tendría menor tiempo de seguimiento por la aparición anterior de eventos cerebrovasculares. Para contrastar si esto era así o no, se analizó el seguimiento de las variables secundarias, en que se encontraron igualmente tiempos menores, lo cual entraba en conflicto con sus respectivas curvas de eventos. Ante la discrepancia se examinó si había un patrón temporal distinto en el seguimiento, y se observó que los pacientes de la cohorte mareo habían sido incorporados más tarde, motivo por el cual se ha realizado la figura 15, que muestra que cada año aportó más pacientes con mareo que el año anterior, y aproximadamente la mitad de esta cohorte

consultó en los últimos dos años del estudio, por lo que su tiempo de seguimiento fue menor que el de los controles, en los que la diferencia más notable fue que el año 2007 aportó menos pacientes. Si se consideran los distintos meses del año no se identifica ningún patrón estacional. Aunque algún trabajo apunta a que la frecuencia de consultas por mareo está aumentando en los últimos años<sup>58</sup>, esto no podría ni remotamente explicar un crecimiento tan grande como el encontrado. Para buscar otras explicaciones se consultaron las memorias del área 11: la informatización de las consultas de Atención Primaria en esta área sanitaria se inició en 1998 y culminó en 2005 con la aplicación OMI-AP. Posteriormente se cambió la aplicación informática a AP-Madrid, siendo la transición entre mayo de 2009 y agosto de 2010. Aunque ambas aplicaciones utilizan la codificación CIAP, el programa OMI-AP permitía al profesional el código XXX, un código inexistente, traducido como "PENDIENTE" (pendiente de codificar), pero que fue utilizado por algunos clínicos de modo incorrecto, atribuyéndole un significado clínico: pendiente *clínicamente*. Este código ilustra una de las limitaciones de los estudios realizados con bases de datos de práctica real: la variabilidad de los registros por parte de los clínicos. Algunos pudieron utilizar el código inexistente PENDIENTE para codificar el mareo, que es un síntoma inespecífico cuya orientación clínica puede quedar *pendiente*. Este código permitiría explicar un aumento de registros durante los años 2009 y 2010 respecto de los anteriores, que previamente habrían quedado *pendientes*. Sin embargo, es dudoso que esta explicación justifique un cambio tan llamativo como el observado, y no justifica el aumento de registros entre 2011 y 2012, ni tampoco el escalón observado entre 2007 y 2008, presente también entre los controles.

Si este código XXX juega un papel en la selección de los pacientes, este trabajo puede tener un sesgo de selección no previsto y para el que no se había previsto ningún mecanismo de control, pues desconocemos cuántos pacientes puedan haber quedado fuera, o si podrían tener características clínicas diferenciales que les hicieran más susceptibles de ser mal codificados y que pudieran tener relación con las hipótesis planteadas. Se examinó si podría haber impuesto un sesgo de clasificación no diferencial si los pacientes con mareo hubieran entrado en la cohorte control por ser escogidos con códigos XXX por ser "no-N17", pero este sesgo, al menos en este aspecto, no nos habría afectado, pues ningún control tuvo el código XXX, al no ser un código CIAP.

De modo que se presentan dos cohortes razonablemente comparables en términos de edad y sexo y factores de riesgo vascular. Ha de notarse que no se han recabado otras variables relevantes, como el nivel socioeconómico y de urbanidad, el tabaquismo o la presencia de insuficiencia renal. Así como que las variables recabadas lo han sido de modo dicotómico, sin considerar sus posibles distintas gravedades. También debe recalarse que los pacientes con mareo se incorporaron al estudio más tarde, de modo no previsto ni controlado.

## **Diferencias en las variables de resultado**

### ***Primera hipótesis***

Se propuso como hipótesis que el mareo sería en algunos pacientes un marcador de riesgo vascular, y que por tanto, la cohorte de pacientes con mareo incidente presentaría mayor frecuencia de eventos cerebrovasculares (la variable principal de resultado) y muerte que otra cohorte control con los mismos factores de riesgo vascular. Exceso de eventos que se proponía guardaría relación con el mareo.



Sin embargo en la cohorte de pacientes con mareo ha habido *menos* eventos cerebrovasculares que en la cohorte control, aunque estas diferencias sólo fueron significativas al examinar la incidencia acumulada (tabla 24) y no lo fueron al analizar las densidades de incidencia, en que se tiene en cuenta el tiempo durante el que cada sujeto aporta información al estudio (tabla 26) y es mejor indicador en nuestro estudio<sup>207</sup>. El estimador de Kaplan y Meier también mostró solapamiento (tabla 25). En cualquier caso los datos niegan la hipótesis de que los pacientes con mareo tengan más eventos cerebrovasculares que los controles.

Respecto de la mortalidad, las curvas de eventos son idénticas (figura 18).

Si la hipótesis proponía que el mareo podría ser un marcador de riesgo vascular, sería esperable también un aumento de eventos cardiovasculares en la cohorte mareo respecto de los controles. Lejos de ello, los pacientes con mareo han tenido significativamente menos eventos cardiovasculares como se ha mostrado en la figura 17.

### **Comparación con trabajos de Atención Primaria**

Como se dijo previamente (apartado *pronóstico*, página 15), el pronóstico del mareo es en general benigno en cuanto a variables duras como ictus o mortalidad. Probablemente los dos trabajos que más nos informan en este sentido sean los de Sloane y colegas (año 1989)<sup>91</sup> y el de Tinetti et al (año 2000)<sup>135</sup>, por disponer de grupo control y seguimiento a un año, y no identificaron un exceso de mortalidad ni institucionalización o dependencia, aunque como se comentó (apartado de *historia natural del síntoma*, páginas 34), se trataba de pacientes con mareo crónico y disponían de tamaños muestrales insuficientes (número de mareados 259 y 261) para eventos tan infrecuentes.

En 2011, también en Atención Primaria, Kruschinski y colegas<sup>121</sup> compararon 3 grupos de pacientes ancianos y analizaron su riesgo cardiovascular estimado. Los grupos eran *mareo crónico*, en que la presencia del síntoma durante más de 6 meses es activamente inquirida a pacientes que consultan por otras razones; *mareo agudo*, en que el síntoma es el motivo de consulta y no ha sido presentado en los 6 meses anteriores; y *controles* consecutivos. En su trabajo los pacientes con mareo agudo presentaron más factores de riesgo vascular, pero puesto que el método de recogida de la información para este grupo fue más exhaustivo, estas diferencias son difícilmente interpretables. Pese a ello, los pacientes con mareo agudo no presentaron un riesgo cardiovascular estimado significativamente mayor que los pacientes con mareo crónico o los controles. Sin embargo, este trabajo se centró en examinar la limitación, cronicidad y necesidades de los pacientes, y no nos informa de algunos aspectos que ahora nos interesan. Se hizo seguimiento del grupo de mareo agudo<sup>11</sup>, identificando un único sujeto de 69 (1,4%) con el mareo informado como de “causa central”.

### **Comparación con trabajos de la urgencia hospitalaria**

Otros trabajos, de distinto ámbito asistencial, arrojan resultados diferentes a los nuestros cuando se compara a pacientes con y sin mareo:

Newman-Toker y colegas, a partir de una base de datos informatizada de registros hospitalarios en Estados Unidos de América, con 13 años de cobertura, analizaron transversalmente 9472 pacientes atendidos en urgencias por mareo o diagnósticos de mareo o patología vestibular<sup>53</sup>, e identificaron un aumento de patología cerebrovascular

entre los pacientes atendidos con mareo respecto de los controles que se puede consultar en la tabla 30. Debe notarse que no se documenta la comparabilidad de sus grupos, pues los pacientes con mareo fueron de mayor edad y con predominio femenino respecto a los controles, y no se recabaron variables confusoras como las comorbilidades. Otros dos trabajos realizados posteriormente con la misma base de datos en fechas similares aunque con tamaños muestrales distintos arrojan resultados coherentes<sup>60,128\*</sup>.

Sin embargo la comparación de nuestros resultados con los suyos es difícil, no sólo por el distinto ámbito asistencial y el diseño transversal, sino por la diferente selección de pacientes: en su esfuerzo por ser comprensivos con la captación de pacientes y obtener una visión más completa del “espectro mareo” se incluyó tanto a los pacientes que consultaron por mareo, como a los que tenían diagnóstico de mareo o patología vestibular, no siendo una orientación pura desde el síntoma. Su definición de mareo fue el código 1225.0 de la clasificación RFV (*Reason For Visit*), llamado “vértigo-mareo” e incluye el vértigo con sensación de giro, la sensación de caída, el aturdimiento (*giddiness*), la sensación de cabeza flotante o vacía y la pérdida del sentido del equilibrio. Como variable resultado de eventos cerebrovasculares utilizaron una clasificación basada en la CIE-9, que incluía los códigos para ictus y hemorragia cerebral (433.x, 434.x, 431), accidente isquémico transitorio (435.x) y sangrado extraparenquimatoso (430, 443.21, 443.24).

Tabla 30: Aumento de causas cerebrovasculares encontrado por Newman-Toker et al. entre pacientes con mareo o patología vestibular en la urgencia hospitalaria

Causa	Mareo o patología vestibular	Control	Odds Ratio
Cerebrovascular	4,0% (3,5-4,5)	1,0% (0,9-11)	4,0 (3,5-4,6)
Ictus	0,5% (0,3-0,7)	0,1% (0,1-0,1)	5,4 (3,6-7,9)
AIT	1,7% (1,4-2,0)	0,3% (0,3-0,3)	5,7 (3,6-7,9)

*Entre paréntesis los intervalos de confianza al 95%. AIT: Accidente Isquémico Transitorio.*

*A partir de los datos publicados por: 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 Mayo Clin. 2008 Jul;83(7):765–75.*

Lee et al<sup>49</sup>, en un trabajo que a continuación veremos con más detalle, examinaron una gran base de datos informatizada y encontraron que los pacientes dados de alta de urgencias hospitalarias con mareo o vértigo como diagnóstico presentaron mayor incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares que los controles, con IA (incidencia acumulada) de eventos al año, 2 años y 3 años de 1,8% (IC 95% 1,0-2,6); 2,7% (IC 95% 1,7-3,7); y 3,3% (IC 95% 2,0-4,5) respectivamente, si se compara con la tabla 25, sus incidencias son mayores que las nuestras. Los pacientes con mareo tuvieron mayor incidencia de eventos que los controles, pero cuando ajustaron por características basales no hubo diferencias al final del seguimiento.

\* La referencia <sup>128</sup> es un poster publicado en congreso, sin publicación como artículo completo.

Kim et al<sup>111</sup>, con un diseño parecido, realizaron seguimiento durante 6 meses, sus resultados, junto a los de Lee y colegas y los del presente trabajo se muestran en la tabla 31.

Una ventaja de estos dos trabajos es que utilizaron los mismos códigos como criterio de inclusión (ser dado de alta de urgencias con los códigos CIE-9 780.4 o 386.x) y como variable de resultado (hospitalización o muerte por los códigos CIE-9 430, 431, 433.x1, 434.x1 o 436.x), mejorando su comparabilidad.

Tabla 31: Estimador de la incidencia de eventos vasculares encontrado por Kim et al. y Lee et al. en pacientes dados de alta de urgencias con mareo como diagnóstico, en comparación con resultados del presente trabajo

grupo		I. A. (IC 95%) a los 6 meses en tanto por ciento			
		cualquier vascular	cerebrovascular	cardiovascular	
Estudio	Kim <sup>111</sup>	Mareo o vértigo	0,93 (0,83-1,04) <sup>†</sup>	0,63 (0,55-0,72)	0,32 (0,26-0,38)
	Lee <sup>49</sup>	Mareo o vértigo	1,3 (0,7-1,9)	1,0 (0,4-1,6)	0,4 (0-0,8)
		Control	0,5 (0,5-0,5)	0,3 (0,3-0,3)	0,2 (0,2-0,2)
	Trabajo actual	Mareo	-	0,53 (0,44-0,62)	0,37 (0,29-0,44)
		Control	-	0,48 (0,43-0,53)	0,49 (0,44-0,54)

<sup>†</sup> Incluye muerte. I.A: Incidencia Acumulada. IC: Intervalo de Confianza

Previamente se presentaron las diferentes causas de mareo encontradas por la literatura médica y las frecuencias en que eran halladas en distintos ámbitos asistenciales (tabla 5, apartado *causas*, páginas 18 y ss.). El lector probablemente ha notado que allí se atribuye el mareo a ictus o AIT con una frecuencia mucho mayor que la ahora referida: 5,6%, 4,6% y 4,8% en el primer nivel asistencial/población general, en atención especializada y la urgencia hospitalaria, respectivamente. Una razón son las diferencias metodológicas entre estudios transversales que comparan el diagnóstico realizado con estudios longitudinales que siguen la incidencia de eventos (recuérdese que en este trabajo el 5,4% de los pacientes de la cohorte mareo fueron excluidos por presentar enfermedad cerebrovascular prevalente). Pero otra diferencia notable es que allí se estudia el *mareo como síntoma* y aquí el *mareo como diagnóstico*, de modo que naturalmente se trata de población de muy bajo riesgo, pues razonablemente sólo pudieron ser dados de alta aquellos pacientes en que lo autorizara la valoración clínica.

## Negación de la hipótesis

La primera hipótesis queda firmemente negada.

El fracaso de este trabajo para identificar diferencias a nivel de eventos cerebrovasculares entre las cohortes puede deberse a sus limitaciones, que se comentarán después.

Otra posibilidad sería que los pacientes con mareo, al ser pacientes que consultan con

mayor frecuencia, tuvieran más diagnósticos que constituyen factores de riesgo vascular, pero que fueran de menor relevancia clínica que los de los controles. El número de fármacos de perfil cardiovascular puede ser una aproximación a la gravedad de la patología subyacente, pero los factores de riesgo se han recabado de modo dicotómico, sin considerar su gravedad.

También podría suceder que hubiéramos fracasado en conseguir una cohorte de pacientes con mareo *incidente*, pues se definió el mareo incidente como que los pacientes no hubieran consultado por ese motivo en los seis meses previos. Podría suceder que una parte relevante de nuestros pacientes ya hubieran presentado mareo previamente, pero no hubieran consultado o hubieran consultado en otros centros (o en urgencias), o sus consultas hubieran sido atribuidas a otros episodios de atención, y que por tanto, en la cohorte aquí recogida hubiera un exceso de sujetos con mareo prevalente.

Otro elemento que puede estar influyendo es que al excluir a los pacientes con enfermedad cerebrovascular prevalente al inicio del estudio, se comprobó que los pacientes con mareo tenían una prevalencia de enfermedad cerebrovascular 3 veces superior a la de la población. Los pacientes con mareo que son incorporados a la cohorte podrían ser una selección de aquellos con menor probabilidad de tener eventos cerebrovasculares. Al seleccionar pacientes con el síntoma incidente esto no debería tener un gran impacto, pero como se acaba de decir, al ser un retrospectivo de historias clínicas podríamos haber fracasado en conseguir que el síntoma fuera incidente.

Otra razón por la que este trabajo puede no haber encontrado diferencias puede obedecer a que los pacientes que consultan por mareo en Atención Primaria no tengan un exceso de riesgo respecto de sus controles. O al menos no considerando de modo conjunto al grupo de pacientes con mareo. Lo cual sería congruente con los trabajos de Atención Primaria discutidos<sup>91,121,135</sup>, pero aportando un tamaño muestral que sí debería haber identificado el presunto aumento de riesgo. Esto sería también congruente con los resultados de Lee et al.<sup>49</sup> que tampoco encontraron diferencias en el seguimiento prolongado cuando ajustaron por comorbilidades. Dada las limitaciones del trabajo y su diseño retrospectivo de historias clínicas de práctica clínica, sería pretencioso pretender dar por definitivamente contestada esta pregunta, pero sin duda aportamos un argumento relevante.

## ***Segunda hipótesis***

La segunda hipótesis que habíamos propuesto planteaba que el mareo en algunos pacientes podría ser expresión de un accidente isquémico transitorio paucisintomático. De forma que entre los pacientes con mareo se darían con mayor frecuencia eventos cerebrovasculares *precoces*. En estos pacientes la frecuencia de eventos cardiovasculares precoces será aproximadamente similar al de la cohorte control, según el riesgo cardiovascular de partida, menos influenciado por el mareo.

En la figura 16 se observa una pequeña joroba al inicio del seguimiento en la curva de eventos cerebrovasculares de la cohorte mareo, que podría estar en relación con lo planteado o tratarse de un artefacto.

Los intervalos de confianza de la incidencia acumulada de eventos cerebrovasculares se solapan de modo general, salvo de modo muy precoz, a los 15 días (tabla 25). Al

comparar mediante contraste de hipótesis las curvas, las diferencias no son significativas en el Log rango, que arroja un valor  $p = 0,08$  con más eventos entre los controles. Debe recordarse que este test examina para cada momento de tiempo la diferencia entre los eventos observados y los esperados, computándolos después conjuntamente en un test de  $\chi^2$ . Es decir, compara la curva en su conjunto, sin responder cabalmente a nuestra hipótesis sobre un sospechado exceso precoz de eventos y no es quizá el mejor examen para nuestra hipótesis, ni para valorar si esa sutil joroba inicial se trata de un artefacto o de un hallazgo real.

Por ello los estimadores de riesgo puntual, como las *hazard rates* (tasas de riesgos instantáneos) pueden ser mejores indicadores. Desde el punto de vista univariante, el intervalo de confianza de los estimadores de Nelson-Aalen se solapa. Para relacionar las diferencias de esa sutil joroba inicial se ha recurrido al cociente entre los estimadores de las *hazard rates* de ambas curvas (figura 21). Esta razón de tasas no es estándar, pero puede ser una información adicional, que muestra cómo respecto de los eventos cerebrovasculares, los pacientes con mareo tienen un riesgo mayor al inicio del seguimiento que no se observa respecto de los eventos cardiovasculares ni de la mortalidad.

Parámetro más habitual es la *Hazard Ratio* (HR) o cociente de riesgos instantáneos. Este parámetro es la potencia del coeficiente de cada covariable, que multiplica el riesgo basal (*baseline hazard*): si es uno, no produce modificación del riesgo; si es mayor, lo aumenta; si es menor de uno, lo disminuye. En nuestro caso, la HR para evento cerebrovascular de la exposición a mareo no sólo es significativa a los 30 y 90 días, sino que es descendiente (tabla 27), de modo que la variable exposición a mareo se produce un aumento de riesgo al inicio del seguimiento y desciende posteriormente para hacerse no significativa antes de los 6 meses de seguimiento.

Esta variación de la HR a lo largo del tiempo no se observa para los eventos cardiovasculares, cuya HR se encuentra por debajo de la unidad en todo tiempo, aunque al inicio del seguimiento sus intervalos de confianza incluyen la unidad; ni para la mortalidad, cuya HR incluye ampliamente la unidad en todos los tiempos.

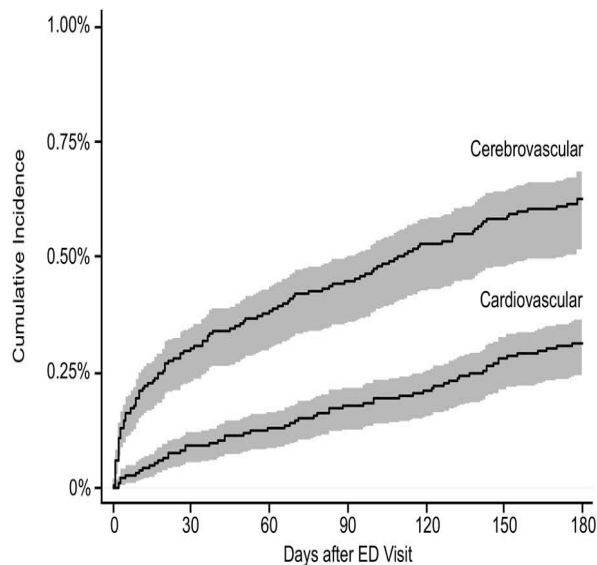
## Comparación con trabajos de la urgencia hospitalaria

Hasta nuestro conocimiento ningún trabajo en Atención Primaria ha realizado análisis de tiempo hasta el evento en pacientes con mareo, por lo cual compararemos nuestros datos con dos artículos ya mencionados del ámbito de la urgencia hospitalaria, uno, de Kim y colegas, en los Estados Unidos de América<sup>111</sup> y otro, de Lee et al., en Taiwan<sup>49</sup>:

Kim et al. analizaron una cohorte retrospectiva de unos 31000 pacientes a los que se dio de alta en urgencias con el diagnóstico sintomático de mareo o vértigo, seguidos durante 6 meses para valorar la aparición de muerte u hospitalización por eventos cerebrovasculares o cardiovasculares. Es de destacar el patrón temporal de los eventos de resultado: para los cerebrovasculares el riesgo fue mayor en el primer mes, descendiendo progresivamente a lo largo del seguimiento; mientras que con las hospitalizaciones por causa cardiovascular el riesgo fue aproximadamente estable (figura 27).

Un patrón temporal similar fue obtenido por Lee et al. (figura 28), se trata éste<sup>49</sup> de un trabajo conceptualmente similar, con una muestra de unos mil pacientes dados de alta de urgencias con mareo o vértigo, pero enriquecido con la presencia de grupo control y un seguimiento prolongado a 3 años. Encontraron que las incidencias acumuladas de eventos cerebrovasculares fueron mayores en el grupo mareo y vértigo que en el grupo control durante todo el seguimiento, a los 3 años IA 3,3% (IC 95% 2,0-4,5) y 1,4% (IC 95% 1,2-1,6) respectivamente. Sin embargo los grupos no eran comparables, siendo el grupo mareo de mayor edad, más frecuentemente mujeres, con más hipertensión arterial, diabetes, menor nivel socioeconómico, y tomando con mayor frecuencia antihipertensivos, psicotropos y anticonvulsivantes. De modo que al ajustar por las características de los pacientes las diferencias sólo se mantuvieron durante el primer año de seguimiento, con *Hazard Ratio* para ictus de 2,07 (IC 95% 1,29-3,34). A los 2 y 3 años los intervalos de confianza para los distintos eventos incluyen la unidad. La inspección de las curvas de cada

Figura 27: Exceso precoz de eventos cerebrovasculares identificado por Kim et al. en pacientes dados de alta por mareo como síntoma en urgencias hospitalarias



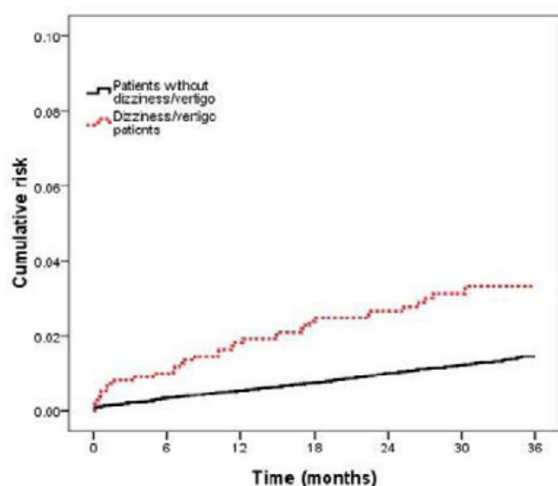
Number at risk	0	30	60	90	120	150	180
Cerebrovascular	31,159	31,026	30,961	30,906	30,842	30,787	30,732
Cardiovascular	31,159	31,090	31,029	30,975	30,920	30,854	30,800

Tomado de: 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.* 2011 Jan;57(1):34-41.

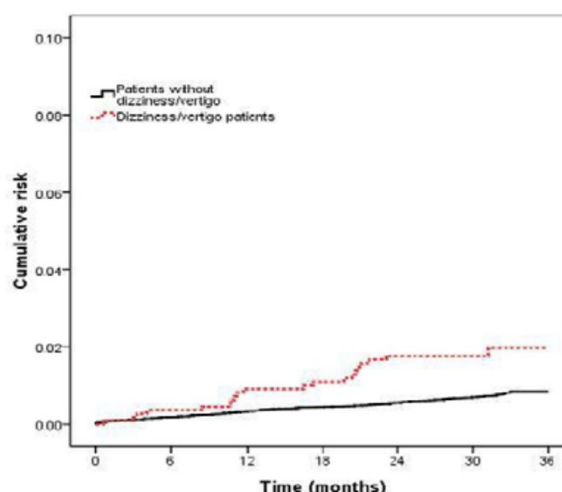
©Elsevier. Reproducido con permiso.

Figura 28: Riesgo acumulado encontrado por Lee et al de eventos cerebrovasculares (izquierda) y cardiovasculares (derecha) en pacientes dados de alta de urgencias con mareo como diagnóstico.

(a) Stroke events ( $p < 0.001$ )



(b) Cardiovascular events ( $p < 0.001$ )



Tomado de Lee C-C, Ho H-C, Su Y-C, Chiu BC-H, Su Y-C, Lee Y-D, 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.

©Lee et al. Reproducido bajo licencia creative commons de reconocimiento.

cohorte por separado permite comprobar que en la cohorte con mareo y vértigo también se observa un exceso precoz de eventos (separación de las curvas) que no se observa en la cohorte control. Es destacable que sus diferencias son claramente más llamativas que las nuestras, también ha de notarse que aunque en el análisis multivariante ajustan las *Hazard Ratios* por variables confusoras, las curvas de Kaplan y Meier son una expresión univariante realizada con un grupo control de menor riesgo.

## **Afirmación de la hipótesis**

Nuestros resultados, por tanto, son congruentes con los hallazgos previos que se han realizado desde el síntoma a la enfermedad examinando el tiempo hasta el evento, pese a las dificultades de comparación por el distinto ámbito asistencial y distintos criterios de selección: Los pacientes atendidos en Atención Primaria por mareo incidente mostraron un aumento de eventos cerebrovasculares durante los primeros 3 meses de seguimiento respecto de los controles pareados por riesgo vascular, y este exceso no se observó respecto de los eventos cardiovasculares.

Este exceso es relevante en términos relativos, pero de escasa magnitud en términos absolutos. Como muestra, en el momento que la incidencia acumulada mostró mayor diferencia, a los 15 días, la *razón* de incidencias fue del doble (parámetro de fuerza de la asociación), pero la *diferencia* de incidencias 0,06%, y el riesgo atribuible poblacional 0,02% (tabla 25), suponiendo una diferencia muy pequeña en términos de medida del efecto.

La explicación que sugerimos es que en algunos pacientes el episodio de mareo podría estar en relación con fenómenos vasculares isquémicos paucisintomáticos. De modo similar a la relación fisiopatológica entre el AIT y el ictus. Y que recientemente se está proponiendo con los *Transient Neurological Attack*. Aunque como se ha comentado previamente, relacionar ese creciente cuerpo de conocimiento con el síntoma mareo es por ahora extraordinariamente difícil (apartado de *historia natural del síntoma*, página 32), y hemos evitado comparar nuestros resultados con los de Bos et al<sup>183</sup>, pues aunque ellos también realizaron análisis de supervivencia sus pacientes son demasiado diferentes de los nuestros.

## **Tercer objetivo.**

Además de los dos primeros objetivos, se planteó analizar mediante análisis multivariante las variables independientes de los sujetos que pudieran relacionarse con la variable de resultado de interés, la aparición de eventos cerebrovasculares.

Su interés es evidente, pues si se plantea que entre los sujetos con mareo incidente en Atención Primaria, una cantidad pequeña de sujetos podría tener sus síntomas en relación fisiopatológica con el AIT y el ictus, y que podrían desarrollar posteriormente eventos cerebrovasculares, el siguiente problema es intentar identificar a los sujetos de más riesgo.

El análisis realizado ha seguido el modelo de riesgos proporcionales de Cox, en que la asunción clave es que los riesgos son proporcionales a lo largo del tiempo. Esta asunción puede resultar aparentemente inaceptable si precisamente hemos estado discutiendo que la cohorte mareo tendría un exceso de riesgo al inicio del seguimiento ¿cómo plantear un modelo que asume la proporcionalidad del riesgo durante el seguimiento? Debe tenerse

en cuenta que el exceso de riesgo al que aludía la segunda hipótesis es sutil desde el punto de vista absoluto, y si se revisa la figura 16, puede comprobarse que el riesgo general de eventos es aproximadamente estable durante el seguimiento.

Se comprobaron requisitos del modelo, y los resultados están en el límite entre lo admisible y lo inaceptable. Por un lado, el modelo de modo global está muy cercano a la violación del supuesto, aunque el examen de las gráficas de los coeficientes beta (figura 25) no nos obliga a rechazar las variables, ni los residuos tipo *deviance* y *dfbeta* (figuras 24 y 26). En conjunto se puede decir que la violación del supuesto de riesgos proporcionales no es tan clara como para rechazar el modelo, o al menos no como para rechazarlo de un modo claro, pero sí hay dudas razonables sobre este punto.

La variable dislipemia presentó un coeficiente estadísticamente significativo en el modelo al final del seguimiento, pero perdió significación al estratificar por edad. Aunque la estratificación por edad no ha supuesto un gran cambio en el modelo y de hecho el modelo resultante se ha dejado sin estratificar, este hecho arroja dudas sobre el papel de la variable dislipemia. Su distribución de los coeficientes beta también hace dudar su verificación del supuesto de riesgos proporcionales. Estas dos dudas, unidas al escaso valor clínico que presentó y su inconsistencia en la literatura (tabla 9), han motivado que se extraiga del modelo, aunque su permanencia en el mismo mejoraba sutilmente el valor del estadístico global de la violación de los riesgos proporcionales.

En este punto es pertinente recordar que el análisis estadístico es una herramienta para la identificación de relaciones entre variables que optimiza la respuesta de preguntas, el examen de hipótesis y el cumplimiento de los objetivos de un estudio. Un mal uso de los análisis estadísticos puede tener como resultado el error beta y dejar de detectar diferencias relevantes que fueran detectables por un análisis óptimo, pero también puede tener una consecuencia más grave: el error alfa, la detección de asociaciones espurias que nos conduzca a considerar ciertas asociaciones falsas. Puesto que la detección de relaciones entre las distintas covariables y el evento cerebrovascular no es el objetivo principal del estudio, ni este estudio persigue construir una escala de predicción aplicable directamente a la práctica clínica, rechazar el modelo de regresión múltiple, en el peor de los casos, nos haría renunciar a este objetivo. Si este fuera el caso, el análisis que se recogería sería sólo el univariante, que es el que aporta respuestas sobre los primeros dos objetivos (primera y segunda hipótesis). Sin embargo, puesto que no hemos encontrado una violación contundente de los supuestos, hemos preferido presentar los datos, considerando que se pueden extraer algunas conclusiones de este análisis multivariante. Otros trabajos no han documentado si examinaron las asunciones del modelo de Cox en pacientes con mareo y vértigo<sup>49,111</sup>, ni en los *Transient Neurological Attacks*<sup>183</sup>, por lo que no podemos comparar nuestros resultados en este punto, si esta debilidad del modelo obedece a características de nuestra muestra o si podría estar en relación con el fenómeno biológico estudiado.

Al ajustar un modelo multivariante de Cox para eventos cerebrovasculares, Lee et al<sup>49</sup> sólo encontraron significativa la *Hazard Ratio* de la edad con HR = 1,07 (IC 95% 1,04-1,10), un valor idéntico al nuestro (tabla 28) pero no la diabetes, que sí fue claramente significativa en nuestro modelo, y retenida en todos los momentos analizados. No encontraron significativo el sexo masculino, ni la hipertensión arterial, ni la fibrilación auricular, covariables que sí fueron retenidas en nuestro modelo al fin del seguimiento. Esta disparidad podría deberse a que nuestro gran tamaño muestral generara



asociaciones falsas, o también a que en su base de datos sólo se identifica con 34 eventos cerebrovasculares en los 1118 sujetos que conformaban la cohorte de mareo y vértigo. Kim y colegas<sup>11</sup> igualmente sólo encontraron significativa la HR de la edad, HR (por década) = 1,56 (IC 95% 1,42-1,71), pero no para el sexo masculino. Sin analizar otras covariables utilizadas en nuestro trabajo. Otras variables presentadas por la literatura científica como posiblemente relacionadas con los eventos cerebrovasculares se muestran en la tabla 9, aunque el diseño de los estudios es dispar, las únicas variables que clara y repetidamente se han asociado con los eventos cerebrovasculares han sido la edad y el déficit neurológico. No así el sexo masculino, siendo discrepantes los estudios, así como para la mayoría de las variables.

La magnitud del efecto de las *Hazard Ratios* de las distintas covariables es en general reducida, y el límite inferior del intervalo de confianza llega en ocasiones al grado de la insignificancia clínica.

La base fisiopatológica que se sospecha es diferente al inicio y al fin del seguimiento. Al inicio, el modelo estaría intentado identificar pacientes con mayor riesgo de que el mareo esté en relación con un fenómeno vascular isquémico, que pudiera servir como alarma del riesgo de un ictus o AIT. El modelo al fin del seguimiento encajaría peor en esta explicación, pues un evento cerebrovascular que sucede años después del episodio de mareo, tiene quizá menos justificación fisiopatológica, por este motivo probablemente al final del seguimiento el modelo retiene más factores de riesgo vascular, porque los pacientes con más factores de riesgo tienen más eventos. Pero quizá la mera presencia de factores de riesgo vascular sea peor predictor de los sujetos en que el mareo está relacionado con el evento cerebrovascular *de modo precoz*.

Así pues, nuestros datos sugieren que el mayor riesgo precoz de eventos tras un episodio de mareo incidente en Atención Primaria lo presentarían los varones diabéticos de mayor edad. Sin embargo, incluso en estos pacientes de mayor riesgo según nuestro modelo, el riesgo absoluto es bajo, y no somos capaces de aportar un modelo de predicción aplicable a la clínica.

## Fortalezas

Entre las fortalezas de este trabajo está su gran tamaño muestral, sin embargo, dada la escasa magnitud de la diferencia a encontrar y la marginalidad del evento (cuya incidencia es próxima a cero), este trabajo está en el límite para identificar la diferencia que busca. Pues nuestra potencia nos permite identificar diferencias de 2,05%, si consideramos las sutiles diferencias halladas por otros autores (tabla 31) no es un tamaño muestral excesivo. Si revisamos las curvas de eventos, la mayor parte de los tramos no presentan los escalones habituales de las curvas de Kaplan Meier, especialmente al inicio del seguimiento, en que el tamaño muestral es mayor.

Otra ventaja de este trabajo es su base poblacional, al realizarse en el marco de un proyecto que registra todas las consultas registradas en Atención Primaria en un área sanitaria al completo. Así, nuestro trabajo no recoge una *muestra* de pacientes con mareo, sino el *universo* de los pacientes que consultaron por mareo en Atención Primaria del área sanitaria 11. Aunque no disponemos de información de pacientes que hayan consultado en servicios sanitarios privados, o cuya accesibilidad al sistema sea más reducida, el servicio público de salud es el servicio mayoritario. Como se discutió más arriba (apartado *epidemiología*, página 12), la ecología del cuidado médico implica que no son igual de frecuentes ni graves los síntomas si son recabados en población general, preguntados por el médico, o consultados por el paciente. Los síntomas indagados en la población general pueden sobreestimar el valor de síntomas poco relevantes, mientras que los síntomas por los que el paciente consulta constituyen una aproximación a la práctica “real”. Aunque como se dijo a propósito de la comparabilidad de las cohortes los episodios de mareo tuvieron un patrón temporal diferente (figura 15), por las características de la base de datos, por lo que podría cuestionarse que la población estudiada constituya un universo, y disminuya la validez de nuestros resultados.

Una de sus mayores fortalezas estriba en disponer de grupo control, que es comparable al grupo exposición. Como se ha visto, los pacientes con mareo tienen mayor prevalencia de factores de riesgo vascular, lo cual puede confundir su mayor frecuencia de eventos y mal pronóstico cuando se comparan con población no seleccionada. Algunos trabajos ajustan la falta de comparabilidad con técnicas de análisis multivariante, sin embargo el pareamiento es en general mejor sistema.

Otra característica de este trabajo es el seguimiento prolongado. Lo cual, unido al gran tamaño muestral, aporta una información relevante al cuerpo actual del conocimiento sobre el síntoma mareo.

## Limitaciones

Se han comentado las fortalezas de este trabajo, sus limitaciones son también muchas. En primer lugar se trata de un diseño retrospectivo, recabando la información de una base de datos de práctica clínica y no se ha recogido el texto libre del episodio de mareo, con lo cual no disponemos de información como el tiempo de duración, desencadenantes o síntomas asociados, que revisten gran importancia.

### ***Limitaciones de la base de datos y las variables***

Esta base de datos no está diseñada para la investigación. Por ejemplo, en la historia por episodios de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid, el clínico no recoge de modo diferencial el motivo de consulta y el diagnóstico inicial. Si un paciente consulta por “tos” y su médico diagnostica un “catarro”, el clínico codificaría R74, “catarro”. En otras bases de datos, con mayor calidad para la investigación por episodios de atención, el clínico codificaría R05 “tos” (*componente de síntomas, véase apartado sobre la clasificación CIAP, página 3 y ss.*) y luego su diagnóstico de R74 “catarro” (*componente de diagnósticos*).

La base de datos no se ha cruzado con otras bases de datos, como por ejemplo registros del Instituto Nacional de Estadística o registros hospitalarios. Esto podría habernos permitido mejorar la adquisición de registros, por ejemplo conociendo la causa de la muerte en casos de fallecimiento, pues no sabemos cuántos pacientes han fallecido por un evento cerebrovascular y que no han sido considerados en las curvas de eventos cerebrovasculares porque se produjo la pérdida del seguimiento por el fallecimiento. O complementar los registros con códigos CIE que aumentaran la granularidad, que siendo baja para la CIAP, con sus ventajas, también supone limitaciones, pues no podemos, por ejemplo, analizar si los eventos precoces eran con más frecuencia isquémicos, como sugiere nuestra hipótesis, o si eran hemorrágicos lo cual podría ayudar a construir otras nuevas.

Además, los médicos que desarrollan su ejercicio no siempre tienen una formación específica acerca de la codificación, ni se evalúa su calidad codificadora antes de aceptar el uso de sus registros, como sí hacen otras bases de datos<sup>80,208</sup>. En nuestro trabajo no se ha realizado ningún mecanismo de control de la calidad de los registros, ni de la variabilidad de los mismos según los profesionales.

La variabilidad implica distintas situaciones, desde codificar múltiples episodios similares conjuntamente (por ejemplo, catarros que se codifican siempre en un mismo catarro), o utilizar episodios que son “cajones de sastre” donde se codifican múltiples situaciones cambiando el texto libre, o la tendencia a ser más o menos aventurado con los diagnósticos respecto de mantener los diagnósticos sintomáticos, o la tendencia a modificar el texto libre del episodio (que no se recoge al analizar la base de datos) en vez de cambiar el código (por ejemplo, si una “tensión alta sin hipertensión” -K85- progresa a “hipertensión arterial” -K86-). No todas estas situaciones implicarían mala calidad de los registros, pero sí variabilidad, por ejemplo, se puede citar la discusión no cerrada sobre si el mareo atribuido a la artrosis cervical constituye o no un mito<sup>209</sup>, evidentemente un clínico que considere el mareo cervicogénico como un mito no lo registrará en artrosis cervical, pero otro podría sí hacerlo y no se habría recabado en este trabajo.

Al recogerse sólo los pacientes en los que el clínico ha codificado el episodio de atención como “mareo” (N17), se están perdiendo todos aquellos síntomas que el paciente consultó y el clínico atribuyó a un diagnóstico en la primera visita. Por un lado esto constituye una seria limitación, pues no sabemos cuántos “mareos” hayan sido atribuidos a anemia, hipertensión arterial, diabetes, o cualquier otra razón<sup>96</sup>, e introduce limitaciones metodológicas y fuente de variabilidad, como ha sido apuntado por Donner-Banhoff et al.<sup>17</sup>, a pesar de ello este enfoque ha sido utilizado para estudiar el mareo, tanto entre pacientes con diagnóstico sintomático<sup>49,111</sup>, como excluyendo pacientes en que hubiera otros datos que permitieran orientar el diagnóstico<sup>15,210</sup>. Es decir, pese a las críticas razonables y a un aumento en la dificultad para generalizar los resultados, es un enfoque complementario que nos aproxima a la práctica real, seleccionando aquellos pacientes que más incertidumbre generan, sabiendo que en el caso del mareo la incertidumbre del médico es uno de los factores que más influye en la toma de decisiones<sup>73</sup>, y la falta de diagnóstico se ha relacionado con peor pronóstico<sup>134</sup>.

El infrarregistro, una limitación de las bases de datos de práctica real, reduce la calidad de nuestros datos, pues un paciente infrarregistrado es un paciente que se considera como libre de enfermedad, no siéndolo. El tabaquismo, por ejemplo, es un factor de riesgo vascular de gran relevancia, pero el infrarregistro generalizado que sufren los estilos de vida<sup>211</sup> nos ha impedido recogerlo como variable y desconocemos cómo se haya distribuido en las cohortes.

Puesto que hemos mencionado una variable relevante que falta en este estudio, otra variable ausente es la insuficiencia renal, que no se ha recabado por carecer de una rúbrica propia en la CIAP, estando incluida en U99 (otras enfermedades del aparato excretor).

Desde el punto de vista del infrarregistro, entidades clínicamente importantes tienen más posibilidades de ser codificadas<sup>212</sup> y los eventos cerebrovasculares y cardiovasculares lo son, pero aun así desconocemos cómo hayan sido afectados por el infrarregistro. Otro problema al que están sometidos es la calidad o certeza del diagnóstico, pues los diagnósticos de ictus y accidente isquémico transitorio no tienen la misma calidad cuando son realizados por neurólogos y por médicos de urgencias, afectando especialmente al AIT<sup>213</sup>, sucediendo de modo similar entre los médicos de familia<sup>214</sup>, aunque también se ha cuestionado la concordancia del diagnóstico del AIT entre neurólogos expertos en ictus<sup>215</sup>. No disponemos de información sobre los pacientes que tengan diagnóstico de certeza y en los que la etiqueta diagnóstica sea más dudosa.

El tiempo hasta el evento en muchos pacientes puede estar falsamente prolongado por la forma de codificación: si el paciente es dado de alta de un ingreso hospitalario por evento cerebrovascular y consulta con su médico de familia, es poco probable que éste registre en la historia clínica electrónica *la fecha real del evento*, y es más probable que sencillamente lo codifique en *la fecha en que el médico de familia tiene conocimiento del evento*. Este sesgo probablemente haría que nuestro trabajo estuviera infraestimando una diferencia mayor.

Aunque es previsible es que este tipo de errores de registro, infrarregistro, hábitos de codificación, etc, se hayan distribuido de modo aleatorio por las cohortes, no podemos asegurarlo.

## **Limitaciones del diseño y análisis**

Un aspecto indeseable de este trabajo es que no ha utilizado ninguna clasificación para los pacientes con mareo, que se han analizado conjuntamente, cuando es sabido que constituyen un grupo heterogéneo. Sin embargo, esto no es sólo una limitación de nuestro trabajo, sino del estado actual del conocimiento del mareo, y uno de los puntos en que más necesaria es la investigación: disponer de clasificaciones que orienten no sólo la asistencia, sino la investigación (véase arriba, apartado *clasificación*, páginas 22 y ss.). Este trabajo busca identificar un exceso de eventos que se producirán en muy pocos pacientes que están diluidos en un mar poblacional de sujetos heterogéneos que presentan el síntoma.

Otra gran limitación de este estudio, es que carece de datos ausentes (NA, del inglés *non available*). Si la gestión de datos ausentes es de crucial importancia, su ausencia, lejos de ser una fortaleza, es una debilidad. Porque habiendo datos faltantes se puede examinar su distribución, si es similar en las cohortes, si hace cuestionar una variable pero no otras, etc. Pero no habiéndolos no se pueden examinar, y siembra dudas sobre la calidad del conjunto de los datos.

También debe notarse que la censura ha sido administrativa, y se ha considerado que si el paciente no consultó, no padecía la enfermedad. La censura es un elemento clave, y la razón por la que más que de incidencias acumuladas, estemos hablando del *estimador* (de Kaplan y Meier) de la incidencia acumulada. Una vez que el primer paciente ha sufrido censura dejamos de tener conocimiento del tiempo en que a cada sujeto le sobrevendrá (o no) el evento, motivo por el cual se utilizan estimadores de significado equiparable a la incidencia acumulada, pero en el que se asume que los pacientes censurados son similares a los pacientes que continúan en el estudio, constituyendo un caso de censura no informativa. Cuanta mayor es la censura, mayor es la pérdida de información y en este trabajo la cantidad de pacientes censurados es muy alta (tabla 25). Al ser las cohortes dinámicas se aumenta la cantidad de pacientes censurados, pues un paciente podría haber entrado al estudio apenas unos días antes de su fin. Sin embargo se decidió así, porque uno de los énfasis de este trabajo está en el seguimiento precoz de los pacientes, de modo que se ha preferido aumentar la cantidad de censura a cambio de captar más pacientes que pudieran aportar días de seguimiento precoz. Por ejemplo, el paciente que más tarde entró al estudio y aportó un evento de resultado entró el 10 de diciembre de 2012, a tres semanas del fin del estudio, pero falleció el día 12. El último paciente que aportó un evento cerebrovascular entró al estudio el 19 de noviembre de 2012, y sufrió un evento cerebrovascular dos días después. El precio de captar a estos pocos pacientes que presentaron eventos ha sido aumentar la censura. Consideramos que de acuerdo a los objetivos del estudio es un precio razonable, pero es una limitación.

Las medidas de la incidencia acumulada se ha estimado mediante el estimador estándar de Kaplan y Meier, al igual que los dos trabajos previos realizados con diseños similares con los que hemos comparado nuestros resultados<sup>49,111</sup>. Sin embargo el estimador de Kaplan y Meier sobreestima la frecuencia de eventos en presencia de riesgos competitivos, como es el fallecimiento en este trabajo<sup>216</sup>. Utilizar estimadores específicos seguramente habría mejorado la estimación de la incidencia, especialmente al final del seguimiento, pero podría dificultar más la comparación de resultados. La mortalidad en nuestro estudio ha sido infrecuente, y más importante, ha sido perfectamente equiparable entre las cohortes (figura 18). Es poco probable que los riesgos competitivos afecten de modo fundamental a las hipótesis planteadas, especialmente a la segunda hipótesis,

centrada en los eventos precoces. Sin embargo, debe tenerse en cuenta este hecho al considerar las incidencias presentadas por estos tres trabajos, especialmente al final del seguimiento.

### ***Limitaciones de la comparabilidad y extrapolación de resultados***

Otra limitación no pequeña de este trabajo, no tanto del diseño y análisis, sino de la discusión de sus resultados, está en que la literatura médica rara vez selecciona pacientes con el síntoma mareo sin combinarlo con el vértigo. Podría criticarse los pocos trabajos con los que hemos comparado nuestros resultados, pero incluso podría criticarse que nos hayamos comparado con ellos, incluyendo diferencias notables la selección de pacientes.

Agrupar los síntomas puede ser apropiado o no, y que un síntoma sea inespecífico o difícil de expresar dificulta su trabajo. Sin embargo, desdibujar la frontera teórica -más allá del frecuentemente borroso relato del paciente- entre el vértigo y el mareo genera nuevas dificultades, como son la oposición a los consensos que definen los síntomas (véase apartado *definición*, páginas 5 y ss.) y la consecuente dificultad para la comunicación científica, o los criterios diagnósticos en que se establezca que un síntoma u otro es el que se considera sugestivo de esta o aquella entidad nosológica. Por ejemplo, para la migraña vestibular se considera al vértigo como síntoma y sólo en algunos casos al mareo<sup>217</sup>, si combinamos el “mareo” y el “vértigo” ¿cómo hemos de aplicar estos criterios diagnósticos? Aunque algunos autores restan valor a la descripción que el paciente hace de su síntoma esto no significa en absoluto que le resten valor al relato del paciente, sino que centran su interés en otros aspectos de la anamnesis como la relación temporal, el carácter paroxístico o los desencadenantes del *síntoma*.

Respecto de cómo pueda haber afectado la relación del mareo y el vértigo al estudio, este trabajo se ha realizado sobre una base de datos que utiliza la CIAP (Clasificación Internacional de Atención Primaria), esta clasificación en general es muy apropiada para el estudio de los síntomas (véase arriba, apartado de *clasificación CIAP*, página 3 y ss.), pero como se ha dicho, en el caso del mareo la vaguedad del síntoma se traslada a los tesauros y las clasificaciones. También nos es desconocido cómo pueda haber afectado la distinta percepción del mareo en relación con el vértigo de los distintos médicos.

Es un trabajo epidemiológico y de riesgo de efectos adversos, y Atención Primaria es, como hemos dicho, un sistema de bajo riesgo. Este tipo de trabajo es un paso relativamente inicial entre los pasos de la investigación del síntoma (véase arriba, apartado *investigación del síntoma mareo*, página 2). Hemos enfatizado igualmente la necesidad de la estratificación del riesgo (véase arriba, *características epidemiológicas del síntoma respecto de sus diagnósticos*, página 35). Pero tras los eventos vasculares de fosa posterior no siempre subyace la aterosclerosis, y por ejemplo la disección arterial puede producirse en sujetos jóvenes o sin factores de riesgo aterosclerótico<sup>177</sup>. Este trabajo no permite extrapolar conclusiones directas a la atención al paciente, y aunque permite considerar a la población de pacientes con mareo como una población de bajo riesgo, y esbozar un perfil de paciente con un riesgo aumentado de eventos precoces, las consideraciones poblacionales y basadas en factores de riesgo pueden dejar fuera a pacientes que sufren fenómenos infrecuentes.

## Lista de comprobación metodológica

En 2001, Donner-Banzhoff, Kunz y Rosser<sup>17</sup> propusieron unos criterios de calidad metodológica para los estudios sobre síntomas en Atención Primaria, que presentan la ventaja de poder utilizarse como lista de comprobación. Los listamos anotando nuestro cumplimiento o no de los mismos:

1. Sujetos reclutados prospectivamente: **No**.
2. Los pacientes fueron reclutados consecutivamente: **Sí**. Aunque se han discutido limitaciones de la base de datos para garantizar este punto.
3. Criterios de inclusión bien definidos: **No**. Por un lado el criterio está bien definido: la apertura de un episodio N17 (mareo) por parte del médico de Atención Primaria. Por otro lado, la variabilidad de los hábitos codificadores de los clínicos implica que distintos profesionales puedan no haber registrado como N17 mareos que hayan atribuido a otros diagnósticos, y esta condición es específicamente propuesta por los autores del *checklist* como falta de cumplimiento del ítem. Se han discutido las ventajas y limitaciones de esta aproximación.
4. Trabajo multicéntrico con alta validez externa: **Sí**.
5. Denominador definido adecuadamente: **Sí**.
6. Grupo control sin el síntoma: **Sí**.
7. Estudios complementarios realizados de modo transparente, uniforme: **No**. Este ítem se centra en evitar el sesgo de que distintos procedimientos diagnósticos entre grupos pueden conducir a diferencias que no estén relacionadas con el síntoma.
8. Categorías diagnósticas definidas adecuadamente: **Intermedio**. Se han definido las categorías como episodios CIAP K89 (AIT) y K90 (ictus). Sin embargo se depende de la codificación del clínico en un entorno de práctica real, y no se puede garantizar la calidad de la misma. Además se ha discutido que el diagnóstico de AIT tiene alta variabilidad.
9. Seguimiento suficientemente prolongado y completo: **Sí**.
10. Tamaño muestral adecuado y parámetros informados con intervalos de confianza: **Sí**.





## CONCLUSIONES

Presentamos el que hasta nuestro conocimiento es el primer trabajo realizado en el ámbito de Atención Primaria en pacientes con mareo con suficiente tamaño muestral para identificar un posible aumento en variables duras como mortalidad o eventos vasculares, sin encontrar exceso de riesgo comparándolo con grupo control.

Sin embargo, se ha observado una diferencia entre la distribución temporal de los eventos cerebrovasculares y los eventos cardiovasculares en la cohorte mareo, que no se observa en la cohorte control, y que es similar -aunque de menor magnitud- a la observada por los otros dos trabajos previos que examinaron este punto: la cohorte mareo tiene un exceso de eventos cerebrovasculares precoces.

Estos dos hallazgos fundamentales niegan la primera hipótesis planteada y respaldan la segunda: *en general* los pacientes con mareo atendidos en Atención Primaria son un grupo de bajo riesgo de eventos cerebrovasculares, sin embargo parece que hay un pequeño grupo que sí presenta un exceso precoz de eventos. En nuestro trabajo el perfil de paciente con mayor riesgo sería un varón, anciano y diabético, expuesto a mareo incidente.

Asimismo nuestro trabajo respalda que la investigación en Atención Primaria se centre en aspectos como la limitación y la cronicidad; aunque llama a identificar al grupo de pacientes que se pudiera beneficiar de una vigilancia precoz más intensa, actualmente es el ámbito de la urgencia hospitalaria el que se centra en este último punto. Los trabajos que se diseñen con esta orientación podrían precisar tiempos de seguimiento más cortos, pero sería conveniente que categorizaran a los pacientes con mareo.

Este trabajo, sin embargo, presenta importantes limitaciones que se han discutido: las fundamentales estriban en ser un trabajo epidemiológico de cohortes retrospectivas en una base de datos informatizada de práctica clínica que tiene limitaciones relevantes.

Adicionalmente se ha revisado en líneas generales el estado de la investigación sobre el síntoma mareo, destacando que se puede desarrollar secuencialmente y que nos encontramos en un punto relativamente poco avanzado del camino, entre cuyos escollos destacan la confusión terminológica que dificulta la investigación y comparación de resultados, la falta de clasificaciones que guíen la investigación y atención clínica, y la falta de conocimiento epidemiológico del síntoma en relación con el pronóstico y los diagnósticos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J. Dizziness: state of the science. *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 2):823–32.
2. Luxon LM. A bit dizzy. *Br J Hosp Med.* 1984 Dec;32(6):315–21.
3. Chan Y. Differential diagnosis of dizziness. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Jun;17(3):200–3.
4. Kerber KA, Fendrick AM. The evidence base for the evaluation and management of dizziness. *J Eval Clin Pract.* 2010 Feb;16(1):186–91.
5. Lam JMY, Siu WS, Lam TS, Cheung NK, Graham CA, Rainer TH. The epidemiology of patients with dizziness in an emergency department. *Hong Kong J Emerg Med.* 2006;13(3):133–9.
6. 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 J Cereb Circ.* 2006 Oct;37(10):2484–7.
7. Kroenke K. Symptoms in medical patients: an untended field. *Am J Med.* 1992 Jan 24;92(1A):3S – 6S.
8. Bailey KE, Sloane PD, Mitchell M, Preisser J. Which primary care patients with dizziness will develop persistent impairment? *Arch Fam Med.* 1993 Aug;2(8):847–52.
9. Epstein RM, Shields CG, Meldrum SC, Fiscella K, Carroll J, Carney PA, et al. Physicians' responses to patients' medically unexplained symptoms. *Psychosom Med.* 2006 Apr;68(2):269–76.
10. Schmid G, Henningsen P, Dieterich M, Feuerecker R, Lahmann C. Associations between somatoform dizziness and the doctor patient relationship. *Eur J Neurol.* 2012;19:590.
11. Sczepanek J, Wiese B, Hummers-Pradier E, Kruschinski C. Newly diagnosed incident dizziness of older patients: a follow-up study in primary care. *BMC Fam Pract.* 2011;12:58.
12. Drachman DA, Hart CW. An approach to the dizzy patient. *Neurology.* 1972 Apr;22(4):323–34.
13. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med.* 1999 Nov;107(5):468–78.
14. Wilhelmsen K, Ljunggren AE, Goplen F, Eide GE, Nordahl SHG. Long-term symptoms in dizzy patients examined in a university clinic. *BMC Ear Nose Throat Disord [Internet].* 2009;9(1). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354936097>
15. Chase M, Goldstein JN, Selim MH, Pallin DJ, Camacho MA, O'Connor JL, et al. A prospective pilot study of predictors of acute stroke in emergency department patients with dizziness. *Mayo Clin Proc.* 2014 Feb;89(2):173–80.

16. Tarnutzer AA, Berkowitz AL, Robinson KA, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. Does my dizzy patient have a stroke? A systematic review of bedside diagnosis in acute vestibular syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011 Jun 14;183(9):E571–92.
17. Donner-Banzhoff N, Kunz R, Rosser W. Studies of symptoms in primary care. *Fam Pract.* 2001 Jan 1;18(1):33–8.
18. Kroenke K, Hoffman RM, Einstadter D. How common are various causes of dizziness? A critical review. *South Med J.* 2000 Feb;93(2):160–7; quiz 168.
19. Kroenke K, Harris L. Symptoms research: a fertile field. *Ann Intern Med.* 2001 May 1;134(9 Pt 2):801–2.
20. Ivanovic-Zuvic F. Consideraciones epistemológicas sobre la medicina y las enfermedades mentales en la antigua Grecia. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2004 Jul;42(3):163–75.
21. Puigbó JJ. Pasado, presente y futuro de la cardiología. *Gac méd Caracas.* 1999;107(3):307–33.
22. Saba MM, Ventura HO, Saleh M, Mehra MR. Ancient Egyptian Medicine and the Concept of Heart Failure. *J Card Fail.* 2006 Aug;12(6):416–21.
23. Balbarrey HL. Lecciones del pasado. *Rev Fed Argent Cardiol [Internet].* 2000 Mar [cited 2014 May 20];29(2). Available from: <http://moodle.fac.org.ar/faces/publica/revista/00v29n2/balba/balba.htm>
24. Hugo A, Dejo B. Historia de la Medicina. El Dolor Torácico en la época incaica. *Rev Horiz Méd.* 2008 Dec;8(2):53–5.
25. Lopez C, Liliana N. Conocimientos, usos prácticas de fitoterapia en la población indígena de la parroquia de San Roque, cantón Antonio Ante, provincia de Imbabura, 2011. 2014 [cited 2014 May 20]; Available from: <http://repositorio.utn.edu.ec/handle/123456789/2825>
26. Mayou R, Kirmayer LJ, Simon G, Kroenke K, Sharpe M. Somatoform Disorders: Time for a New Approach in DSM-V. *Am J Psychiatry.* 2005 May 1;162(5):847–55.
27. Sharpe M, Mayou R, Walker J. Bodily symptoms: New approaches to classification. *J Psychosom Res.* 2006 Apr;60(4):353–6.
28. American Psychiatric Association. Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5 [Internet]. <http://www.psychiatry.org/>. [cited 2014 Apr 25]. Available from: <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
29. Frances A. The new somatic symptom disorder in DSM-5 risks mislabeling many people as mentally ill. *BMJ.* 2013;346:f1580.
30. Phillips J. Guilty of diagnostic expansion. *BMJ.* 2013 Apr 16;346(apr16 1):f2254–f2254.
31. Bentsen BG. International classification of primary care. *Scand J Prim Health Care.* 1986 Feb;4(1):43–50.
32. Soler JK, Okkes I. Reasons for encounter and symptom diagnoses: a superior description of

patients' problems in contrast to medically unexplained symptoms (MUS). *Fam Pract.* 2012 Feb 3;29(3):272–82.

33. Lamberts H, Hofmans-Okkes I. Episode of care: a core concept in family practice. *J Fam Pract.* 1996;42(2):161–70.
34. World Organization of National Colleges A and Academic Associations of General Practitioners/Family Physicians, Classification Committee. ICPC-2-R: international classification of primary care. Oxford; New York: Oxford University Press; 2005.
35. Osornio L, Montenegro S, Marti G, Toselli L, Otero C, Tavasci I, et al. Codificación múltiple de una lista de problemas utilizando la CIAP-2, CIE-10 y SNOMED CT. *Inf 2004 [Internet].* 2004 [cited 2013 Nov 27]; Available from: [https://eva.fing.edu.uy/file.php/286/Codificaciones\\_y\\_terminologias\\_-\\_CIAP2\\_CIE10\\_SNOMED.pdf](https://eva.fing.edu.uy/file.php/286/Codificaciones_y_terminologias_-_CIAP2_CIE10_SNOMED.pdf)
36. HofmansOkkes IM, Lamberts H. The international classification of primary care (ICPC): New applications in research and computer-based patient records in family practice. *Fam Pract.* 1996 Jun;13(3):294–302.
37. Soler J-K, Okkes I, Wood M, Lamberts H. The coming of age of ICPC: celebrating the 21st birthday of the International Classification of Primary Care. *Fam Pract* August 2008. 2008;25(4):312–7.
38. 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.
39. Gasparyan AY, Ayzazyan L, Kitas GD. Multidisciplinary Bibliographic Databases. *J Korean Med Sci.* 2013 Sep;28(9):1270–5.
40. World Organization of National Colleges A and AA of GP-FP. CIAP-2, Clasificación Internacional de la Atención Primaria. Barcelona [etc.]: Masson; 1999.
41. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. eCIE-Maps - CIE-10 [Internet]. <http://msssi.gob.es/>. [cited 2013 Dec 4]. Available from: [http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index\\_10\\_2008.html](http://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_10_2008.html)
42. World Health Organization. ICD-10 [Internet]. <http://www.who.int/>. [cited 2013 Dec 4]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>
43. Skindzielewski JJ, Martyak G. The weak and dizzy patient. *Ann Emerg Med.* 1980 Jul;9(7):353–6.
44. Goldstein LB, Simel DL. IS this patient having a stroke? *JAMA.* 2005 May 18;293(19):2391–402.
45. Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying Stroke in the Field Prospective Validation of the Los Angeles Prehospital Stroke Screen (LAPSS). *Stroke.* 2000;31(1):71–6.
46. Roberts DS, Lin HW, Bhattacharyya N. Health care practice patterns for balance disorders in

the elderly. Laryngoscope [Internet]. 2013; Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52612278>

47. Zhao JG, Piccirillo JF, Spitznagel ELJ, Kallogjeri D, Goebel JA. Predictive capability of historical data for diagnosis of dizziness. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2011 Feb;32(2):284–90.
48. Bath AP, Walsh RM, Ranalli P, Tyndel F, Bance ML, Mai R, et al. Experience from a multidisciplinary “dizzy” clinic. *Am J Otol*. 2000 Jan;21(1):92–7.
49. Lee C-C, Ho H-C, Su Y-C, Chiu BC-H, Su Y-C, Lee Y-D, 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.
50. Witsell DL, Rauch SD, Tucci DL, Telian SA, Roland PS, Nguyen-Huynh AT, et al. The Otology Data Collection project: report from the CHEER network. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2011 Oct;145(4):572–80.
51. Kao C-L, Hsieh W-L, Wang S-J, Chen S-J, Wei S-H, Chan R-C. Efficacy of a computerized sensor system for evaluation and training of dizzy patients. *Sensors*. 2010;10(8):7602–20.
52. Takano NA, Cavalli SS, Ganança MM, Caovilla HH, Santos MA de O, Peluso E de TP, et al. Quality of life in elderly with dizziness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Dec;76(6):769–75.
53. 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 Mayo Clin*. 2008 Jul;83(7):765–75.
54. Somefun OA, Giwa OS, Bamgboye BA, Okeke-Igbokwe II, Azeez AAA. Vestibular disorders among adults in a tertiary hospital in Lagos, Nigeria. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2010 Oct;267(10):1515–21.
55. Uneri A, Polat S. Vertigo, dizziness and imbalance in the elderly. *J Laryngol Otol*. 2008 May;122(5):466–9.
56. Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Mitchell P. Dizziness and vertigo in an older population: the Blue Mountains prospective cross-sectional study. *Clin Otolaryngol Off J ENT-UK Off J Neth Soc Oto-Rhino-Laryngol Cervico-Facial Surg*. 2009 Dec;34(6):552–6.
57. Newman-Toker DE, Cannon LM, Stofferahn ME, Rothman RE, Hsieh Y-H, Zee DS. Imprecision in patient reports of dizziness symptom quality: a cross-sectional study conducted in an acute care setting. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2007 Nov;82(11):1329–40.
58. Kerber KA, Meurer WJ, West BT, Fendrick AM. Dizziness presentations in U.S. emergency departments, 1995-2004. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2008 Aug;15(8):744–50.
59. Saxena A, Prabhakar MC. Performance of DHI Score as a Predictor of Benign Paroxysmal Positional Vertigo in Geriatric Patients with Dizziness/Vertigo: A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE [Internet]*. 2013;8(3). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368465635>

60. Saber Tehrani AS, Coughlan D, Hsieh YH, Mantokoudis G, Korley FK, Kerber KA, et al. Rising Annual Costs of Dizziness Presentations to U.S. Emergency Departments. *Acad Emerg Med.* 2013;20(7):689–96.
61. Newman-Toker DE. Diagnosing dizziness in the emergency department: Why “What do you mean by ‘dizzy’?” Should not be the first question you ask [Internet] [Ph.D. dissertation]. [United States - Maryland]: The Johns Hopkins University; 2007 [cited 2013 Jul 4]. Available from: <http://search.proquest.com/docview/304856716/abstract?accountid=45734>
62. Newman-Toker DE. Symptoms and signs of neuro-otologic disorders. *Contin Minneap Minn.* 2012 Oct;18(5 Neuro-otology):1016–40.
63. Warner EA, Wallach PM, Adelman HM, Sahlin-Hughes K. Dizziness in primary care patients. *J Gen Intern Med.* 1992 Aug;7(4):454–63.
64. Pichón Riviere A, Videla G. Guía para el abordaje del paciente adulto con mareo (primera parte); Clinical practice guideline: dizziness in adults. *Evid Actual Práct Ambul.* 2007;10(2):58–60.
65. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780–91.
66. Cigolle CT, Lee PG, Langa KM, Lee Y-Y, Tian Z, Blaum CS. Geriatric Conditions Develop in Middle-Aged Adults with Diabetes. *J Gen Intern Med.* 2011 Mar 1;26(3):272–9.
67. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med.* 2000 Mar 7;132(5):337–44.
68. Kao AC, Nanda A, Williams CS, Tinetti ME. Validation of dizziness as a possible geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2001 Jan;49(1):72–5.
69. Gassmann KG, Rupprecht R. Dizziness in an older community dwelling population: A multifactorial syndrome. *JNHA - J Nutr Health Aging.* 2009 Mar 1;13(3):278–82.
70. Stevens KN, Lang IA, Guralnik JM, Melzer D. Epidemiology of balance and dizziness in a national population: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing.* 2008 May;37(3):300–5.
71. Ahearn DJ, Umapathy D. Vestibular impairment frequently contributes to dizziness - A geriatric syndrome. *Eur Geriatr Med.* 2011;2:S189–90.
72. Gomez F, Curcio CL, Duque G. Dizziness as a geriatric condition among rural community-dwelling older adults. *J Nutr Health Aging.* 2011 Jun;15(6):490–7.
73. Sloane PD, Dallara J, Roach C, Bailey KE, Mitchell M, McNutt R. Management of dizziness in primary care. *J Am Board Fam Pract Am Board Fam Pract.* 1994 Feb;7(1):1–8.
74. Salles N, Kressig RW, Michel J-P. Management of chronic dizziness in elderly people. *Z Für Gerontol Geriatr.* 2003 Feb;36(1):10–5.
75. Drachman DA. Occam’s Razor, Geriatric Syndromes, and the Dizzy Patient. *Ann Intern Med* March 7 2000. 2000;132(5):403–5.

76. Lawson J, Johnson I, Bamiou DE, Newton JL. Benign paroxysmal positional vertigo: clinical characteristics of dizzy patients referred to a Falls and Syncope Unit. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2005 May;98(5):357–64.
77. Tirelli G, D’Orlando E, Giacomarra V, Russolo M. Benign Positional Vertigo Without Detectable Nystagmus. *The Laryngoscope*. 2001;111(6):1053–6.
78. Johkura K, Momoo T, Kuroiwa Y. Positional nystagmus in patients with chronic dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Dec;79(12):1324–6.
79. Oghalai JS, Manolidis S, Barth JL, Stewart MG, Jenkins HA. Unrecognized benign paroxysmal positional vertigo in elderly patients. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2000 May;122(5):630–4.
80. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, del Mar Garcia-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clínica*. 2012 May;138(14):617–21.
81. Kwong ECK, Pimlott NJG. Assessment of dizziness among older patients at a family practice clinic: a chart audit study. *BMC Fam Pract*. 2005 Jan 6;6(1):2.
82. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2012 Nov;87(11):1080–8.
83. Kroenke K. Studying symptoms: sampling and measurement issues. *Ann Intern Med*. 2001 May 1;134(9 Pt 2):844–53.
84. Balas EA, Vernon M, Magrabi F, Gordon LT, Sexton J. Big Data Clinical Research: Validity, Ethics, and Regulation. *Stud Health Technol Inform*. 2015;216:448.
85. Majeed A, Car J, Sheikh A. Accuracy and completeness of electronic patient records in primary care. *Fam Pract*. 2008 Aug 1;25(4):213–4.
86. White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med*. 1961 Nov 2;265:885–92.
87. Green LA, Fryer GE Jr, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. The ecology of medical care revisited. *N Engl J Med*. 2001 Jun 28;344(26):2021–5.
88. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, Scherokman B, Herbers JE, Wehrle PA, et al. Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med*. 1992 Dec 1;117(11):898–904.
89. Kroenke K, Lucas C, Rosenberg ML, Scherokman B, Herbers JE. One-year outcome for patients with a chief complaint of dizziness. *J Gen Intern Med*. 1994 Dec;9(12):684–9.
90. Colledge NR, Barr-Hamilton RM, Lewis SJ, Sellar RJ, Wilson JA. Evaluation of investigations to diagnose the cause of dizziness in elderly people: a community based controlled study. *BMJ*. 1996 Sep 28;313(7060):788–92.
91. Sloane P, Blazer D, George LK. Dizziness in a community elderly population. *J Am Geriatr*



Soc. 1989 Feb;37(2):101–8.

92. Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ. The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age Ageing*. 1994 Mar;23(2):117–20.
93. 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 J R Coll Gen Pract*. 1998 Apr;48(429):1131–5.
94. Nazareth I, Yardley L, Owen N, Luxon L. Outcome of symptoms of dizziness in a general practice community sample. *Fam Pract*. 1999 Dec;16(6):616–8.
95. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. *Arch Intern Med*. 2008 Oct 27;168(19):2118–24.
96. Soler JK, Okkes I, Oskam S, van Boven K, Zivotic P, Jevtic M, et al. An international comparative family medicine study of the Transition Project data from the Netherlands, Malta and Serbia. Is family medicine an international discipline? Comparing incidence and prevalence rates of reasons for encounter and diagnostic titles of episodes of care across populations. *Fam Pract*. 2012 Jun;29(3):283–98.
97. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, Bindels PJ, Horst HE van der. Dizziness reported by elderly patients in family practice: prevalence, incidence, and clinical characteristics. *BMC Fam Pract*. 2010;11:2.
98. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. *Guía de Actuación en Atención Primaria*. 4ª edición. semfyc;
99. Cheung CSK, Mak PSK, Manley KV, Lam JMY, Tsang AYL, Chan HMS, et al. Predictors of important neurological causes of dizziness among patients presenting to the emergency department. *Emerg Med J EMJ*. 2010 Jul;27(7):517–21.
100. Gómez Esteban JC. Actitud práctica y terapéutica ante un paciente que describe “mareo.” *Gac Médica Bilbao*. 2003;100(3):93–8.
101. Calandre-Hoenigsfeld L, Bermejo-Pareja F. [Difficult-to-classify symptoms and syndromes in a series of 5398 neurological outpatients diagnosed according to ICD-10 criteria]. *Rev Neurol*. 2011 Nov 1;53(9):513–23.
102. Kroenke K, Mangelsdorff AD. Common symptoms in ambulatory care: incidence, evaluation, therapy, and outcome. *Am J Med*. 1989 Mar;86(3):262–6.
103. Amsterdam Transition Project. ICPC in the Transition Project [Internet]. <http://www.transhis.nl>. [cited 2013 Dec 8]. Available from: <http://www.transitieproject.nl/index.php/downloads>
104. Fink W, Lipatov V, Konitzer M. Diagnoses by general practitioners: Accuracy and reliability. *Int J Forecast*. 2009 Oct;25(4):784–93.
105. Murdin L, Schilder AGM. Epidemiology of balance symptoms and disorders in the community: a systematic review. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2015 Mar;36(3):387–92.

106. Jönsson R, Sixt E, Landahl S, Rosenhall U. Prevalence of dizziness and vertigo in an urban elderly population. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2004;14(1):47–52.
107. Tamber A-L, Bruusgaard D. Self-reported faintness or dizziness -- comorbidity and use of medicines. An epidemiological study. *Scand J Public Health*. 2009 Aug;37(6):613–20.
108. Lasisi AO, Gureje O. Disability and quality of life among community elderly with dizziness: report from the Ibadan study of ageing. *J Laryngol Otol*. 2010 Sep;124(9):957–62.
109. Sloane PD. Dizziness in primary care. Results from the National Ambulatory Medical Care Survey. *J Fam Pract*. 1989 Jul;29(1):33–8.
110. Hansson EE, Månsson N-O, Håkansson A. Balance performance and self-perceived handicap among dizzy patients in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2005 Dec;23(4):215–20.
111. 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*. 2011 Jan;57(1):34–41.
112. Royl G, Ploner CJ, Leithner C. Dizziness in the emergency room: diagnoses and misdiagnoses. *Eur Neurol*. 2011;66(5):256–63.
113. Katsarkas A. Dizziness in aging: a retrospective study of 1194 cases. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 1994 Mar;110(3):296–301.
114. Gazzola JM, Perracini MR, Ganança MM, Ganança FF. Functional balance associated factors in the elderly with chronic vestibular disorder. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Oct;72(5):683–90.
115. Gazzola JM, Ganança FF, Aratani MC, Perracini MR, Ganança MM. Clinical evaluation of elderly people with chronic vestibular disorder. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2006 Aug;72(4):515–22.
116. Abdul-Baqi KJ, Mohammed FI, Shubair KS, Sarhan YS, Tawalbeh MI. Evaluation of dizziness at Jordan University Hospital. *Saudi Med J*. 2004 May;25(5):625–31.
117. López-Gentili LI, Kremenutzky M, Salgado P. [A statistical analysis of 1300 patients with dizziness-vertigo. Its most frequent causes]. *Rev Neurol*. 2003 Mar 1;36(5):417–20.
118. Tibblin G, Bengtsson C, Furunes B, Lapidus L. Symptoms by age and sex. The population studies of men and women in Gothenburg, Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 1990 Mar;8(1):9–17.
119. Boulton C, Murphy J, Sloane P, Mor V, Drone C. The relation of dizziness to functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Sep;39(9):858–61.
120. Lin HW, Bhattacharyya N. Balance disorders in the elderly: epidemiology and functional impact. *The Laryngoscope*. 2012 Aug;122(8):1858–61.
121. Kruschinski C, Sczepanek J, Wiese B, Breull A, Junius-Walker U, Hummers-Pradier E. A three-group comparison of acute-onset dizzy, long-term dizzy and non-dizzy older patients in

- primary care. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Aug;23(4):288–95.
122. Jahn K, Langhagen T, Schroeder AS, Heinen F. Vertigo and dizziness in childhood - update on diagnosis and treatment. *Neuropediatrics*. 2011 Aug;42(4):129–34.
  123. Humphriss RL, Hall AJ. Dizziness in 10 year old children: an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011 Mar;75(3):395–400.
  124. i Brú J de la F. ¿Dónde estamos 30 años después? Análisis descriptivo de un año en una consulta. *PediatríaIntegral*. 2012;180.
  125. Emiroğlu FNI, Kurul S, Akay A, Miral S, Dirik E. Assessment of child neurology outpatients with headache, dizziness, and fainting. *J Child Neurol*. 2004 May;19(5):332–6.
  126. Sweeting HN, West PB, Der GJ. Explanations for female excess psychosomatic symptoms in adolescence: evidence from a school-based cohort in the West of Scotland. *BMC Public Health*. 2007;7:298.
  127. Paksoy Y, Vatansev H, Seker M, Ustün ME, Büyükmumcu M, Akpınar Z. Congenital morphological abnormalities of the distal vertebral arteries (CMADVA) and their relationship with vertigo and dizziness. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2004 Jul;10(7):CR316–23.
  128. Saber Tehrani AS, Hsieh Y-H, Edlow JA, Camargo CA, Newman-Toker DE. Co-complaints influence odds of stroke diagnosis in ED dizziness. En: *American Neurological Association 136th Annual Meeting Sunday Poster Session Abstracts*. San Diego, California. *Ann Neurol* [Internet]. 2011;70:S13. Disponible en: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70578072>
  129. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. Rate and predictors of serious neurologic causes of dizziness in the emergency department. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2012 Nov;87(11):1080–8.
  130. Dros J, Maarsingh OR, Beem L, van der Horst HE, ter Riet G, Schellevis FG, et al. Impact of dizziness on everyday life in older primary care patients: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:44.
  131. Perez-Jara J, Olmos P, Abad MA, Heslop P, Walker D, Reyes-Ortiz CA. Differences in fear of falling in the elderly with or without dizziness. *Maturitas*. 2012 Nov;73(3):261–4.
  132. Maarsingh OR, Stam H, van de Ven PM, van Schoor NM, Ridd MJ, van der Wouden JC. Predictors of dizziness in older persons: a 10-year prospective cohort study in the community. *BMC Geriatr* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2015 Aug 24];14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4274723/>
  133. Stam H, van der Wouden JC, van der Horst HE, Maarsingh OR. Impairment reduction in older dizzy people in primary care: study protocol for a cluster randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16(1):313.
  134. Madlon-Kay DJ. Evaluation and outcome of the dizzy patient. *J Fam Pract*. 1985 Aug;21(2):109–13.

135. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM. Health, functional, and psychological outcomes among older persons with chronic dizziness. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Apr;48(4):417–21.
136. Grimby A, Rosenhall U. Health-related quality of life and dizziness in old age. *Gerontology.* 1995;41(5):286–98.
137. Santos EM dos, Gazzola JM, Ganança CF, Caovilla HH, Ganança FF. Impact of dizziness on the life quality of elderly with chronic vestibulopathy. *Pró-Fono Rev Atualização Científica.* 2010 Dec;22(4):427–32.
138. Bronstein AM, Golding JF, Gresty MA, Mandalà M, Nuti D, Shetye A, et al. The social impact of dizziness in London and Siena. *J Neurol.* 2010 Feb;257(2):183–90.
139. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, Scherokman BJ. Psychiatric disorders and functional impairment in patients with persistent dizziness. *J Gen Intern Med.* 1993 Oct;8(10):530–5.
140. Voorde M Ten, van der Zaag-Loonen HJ, van Leeuwen RB. Dizziness impairs health-related quality of life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2012 Aug;21(6):961–6.
141. Kerber KA, Enrietto JA, Jacobson KM, Baloh RW. Disequilibrium in older people: a prospective study. *Neurology.* 1998 Aug;51(2):574–80.
142. Menant JC, Wong A, Sturnieks DL, Close JCT, Delbaere K, Sachdev PS, et al. Pain and anxiety mediate the relationship between dizziness and falls in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Mar;61(3):423–8.
143. Kruschinski C, Sheehy O, Hummers-Pradier E, Leloirier J. Fracture risk of patients suffering from dizziness: a retrospective cohort study. *Eur J Gen Pract.* 2010 Dec;16(4):229–35.
144. Dros J, Maarsingh OR, Beem L, van der Horst HE, Riet GT, Schellevis FG, et al. Functional prognosis of dizziness in older adults in primary care: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 Dec;60(12):2263–9.
145. Nazareth I, Landau S, Yardley L, Luxon L. Patterns of presentations of dizziness in primary care--a cross-sectional cluster analysis study. *J Psychosom Res.* 2006 Apr;60(4):395–401.
146. Staab JP, Ruckenstein MJ. Expanding the differential diagnosis of chronic dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Feb;133(2):170–6.
147. van Leeuwen RB, Brintjes TD. Dizziness in the elderly: Diagnosing its causes in a multidisciplinary dizziness unit. *ENT Ear Nose Throat J.* 2014 May 4;93(4/5):162–7.
148. Herr RD, Zun L, Mathews JJ. A directed approach to the dizzy patient. *Ann Emerg Med.* 1989 Jun;18(6):664–72.
149. Nedzelski JM, Barber HO, McIlmoyl L. Diagnoses in a dizziness unit. *J Otolaryngol.* 1986 Apr;15(2):101–4.
150. Della-Morte D, Rundek T. Dizziness and vertigo. *Front Neurol Neurosci.* 2012;30:22–5.
151. Stanton VA, Hsieh Y-H, Camargo CAJ, Edlow JA, Lovett P, Goldstein JN, et al. Overreliance on symptom quality in diagnosing dizziness: results of a multicenter survey of emergency

- physicians. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 2007 Nov;82(11):1319–28.
152. Dros J, Maarsingh OR, van der Horst HE, Bindels PJ, Riet G Ter, van Weert HC. Tests used to evaluate dizziness in primary care. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2010 Sep 21;182(13):E621–31.
  153. Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, Aldren CP, Kenny RA. Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jan;47(1):12–7.
  154. Jongkees LB. The dizzy, the giddy and the vertiginous. *ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec*. 1979;40(6):293–302.
  155. Maarsingh OR, Dros J, Schellevis FG, van Weert HC, van der Windt DA, ter Riet G, et al. Causes of persistent dizziness in elderly patients in primary care. *Ann Fam Med*. 2010 Jun;8(3):196–205.
  156. Dros J, Maarsingh OR, van der Windt DAWM, Oort FJ, ter Riet G, de Rooij SEJA, et al. Profiling dizziness in older primary care patients: an empirical study. *PloS One*. 2011;6(1):e16481.
  157. Hsu L-C, Hu H-H, Wong W-J, Wang S-J, Luk Y-O, Chern C-M. Quality of life in elderly patients with dizziness: analysis of the Short-Form Health Survey in 197 patients. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2005 Jan;125(1):55–9.
  158. Towler HM. Dizziness and vertigo. *Br Med J Clin Res Ed*. 1984 Jun 9;288(6432):1739–43.
  159. Miguel García F. [Risk factors: a not at all innocent ambiguity at the heart of medicine today]. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. 1998 Nov 30;22(9):585–95.
  160. de Almeida Filho N, Luis David, Ayres JR. Riesgo: concepto básico de la epidemiología. *Salud Colect*. 2009 Dec;5(3):323–44.
  161. Echemendía Tocabens B. Definiciones acerca del riesgo y sus implicaciones. *Rev Cuba Hig Epidemiol*. 2011 Dec;49(3):470–81.
  162. Fisher CM. Vertigo in cerebrovascular disease. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1967;85(5):529.
  163. Caplan LR, Wityk RJ, Glass TA, Tapia J, Pazdera L, Chang H-M, et al. New England medical center posterior circulation registry. *Ann Neurol*. 2004;56(3):389–98.
  164. Savitz SI, Caplan LR. Vertebrobasilar Disease. *N Engl J Med*. 2005;352(25):2618–26.
  165. Wityk RJ, Chang HM, Rosengart A, et al. PProximal extracranial vertebral artery disease in the new england medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol*. 1998 Apr 1;55(4):470–8.
  166. Searls DE, Pazdera L, Korbel E, Vysata O, Caplan LR. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry. *Arch Neurol*. 2012 Mar;69(3):346–51.
  167. Zhou, Y, Lee, S. H., Tehrani, A. S. S., Robinson, K. A., Newman-Toker, D. E. Anterior Circulation Stroke Causing Dizziness or Vertigo: A Systematic Review. *Ann Neurol*.

2011;70:S8.

168. Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, Alwell K, Broderick JP, Khoury J, et al. Designing a Message for Public Education Regarding Stroke Does FAST Capture Enough Stroke? *Stroke*. 2007 Oct 1;38(10):2864–8.
169. Anderson D, Larson D, Koshnick R. Diagnosis and initial treatment of ischemic stroke. *Inst Clin Syst Improv* [Internet]. 2007 [cited 2014 Mar 14]; Available from: <http://www.redenderechos.org/webdav/publico/Stroke.%20ICSI%202012.pdf>
170. Savitz SI, Caplan LR, Edlow JA. Pitfalls in the diagnosis of cerebellar infarction. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2007 Jan;14(1):63–8.
171. Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, Kaga K, O’uchi T, Tokumaru A. Ischemic brain lesions in aged patients with dizziness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Dec;119(12):1346–50.
172. Fife TD, Baloh RW, Duckwiler GR. Isolated dizziness in vertebrobasilar insufficiency: Clinical features, angiography, and follow-up. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 1994 Jan;4(1):4–12.
173. Kabra R, Robbie H, Connor SEJ. Diagnostic yield and impact of MRI for acute ischaemic stroke in patients presenting with dizziness and vertigo. *Clin Radiol*. 2015 Jul;70(7):736–42.
174. Nakajima M, Hirano T, Uchino M. Patients with acute stroke admitted on the second visit. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008;17(6):382–7.
175. Navi BB, Kamel H, Shah MP, Grossman AW, Wong C, Poisson SN, et al. Application of the ABCD2 score to identify cerebrovascular causes of dizziness in the emergency department. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Jun;43(6):1484–9.
176. Maarsingh OR, van der Wouden JC. Letter by Maarsingh and van der Wouden regarding article, “Application of the ABCD2 score to identify cerebrovascular causes of dizziness in the emergency department.” *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Aug;43(8):e78; author reply e79.
177. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh Y-H, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS, et al. HINTS Outperforms ABCD2 to Screen for Stroke in Acute Continuous Vertigo and Dizziness. *Acad Emerg Med*. 2013;20(10):986–96.
178. Norrving B, Magnusson M, Holtås S. Isolated acute vertigo in the elderly; vestibular or vascular disease? *Acta Neurol Scand*. 1995 Jan;91(1):43–8.
179. Millikan CH, Bauer RB, Goldschmidt J, Goldstein M, Heyman A, Meyer JS. A classification and outline of cerebrovascular diseases II. *Stroke*. 1975;6(5):564–616.
180. Koudstaal PJ, Algra A, Pop GA, Kappelle LJ, van Latum JC, van Gijn J. Risk of cardiac events in atypical transient ischaemic attack or minor stroke. The Dutch TIA Study Group. *Lancet*. 1992 Sep 12;340(8820):630–3.
181. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*. 1990 Apr 1;21(4):637–76.
182. Paul NL, Simoni M, Rothwell PM. Transient isolated brainstem symptoms preceding posterior circulation stroke: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2013;12(1):65–71.

183. Bos MJ, van Rijn ME, Witteman JM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MB. Incidence and prognosis of transient neurological attacks. *JAMA*. 2007 Dec 26;298(24):2877–85.
184. Bots ML, van der Wilk EC, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Transient Neurological Attacks in the General Population Prevalence, Risk Factors, and Clinical Relevance. *Stroke*. 1997 Apr 1;28(4):768–73.
185. Hoshino T, Nagao T, Mizuno S, Shimizu S, Uchiyama S. Transient neurological attack before vertebrobasilar stroke. *J Neurol Sci*. 2013 Feb 15;325(1-2):39–42.
186. Toole JF, Lefkowitz DS, Chambless LE, Wijnberg L, Paton CC, Heiss G. Self-reported Transient Ischemic Attack and Stroke Symptoms: Methods and Baseline Prevalence: The ARIC Study, 1987–1989. *Am J Epidemiol*. 1996 Nov 1;144(9):849–56.
187. Arnold M, Fischer U. Transient isolated brainstem symptoms: time for reappraisal? *Lancet Neurol*. 2013;12(1):29–30.
188. Johnston SC. Transient neurological attack: a useful concept? *JAMA J Am Med Assoc*. 2007 Dec 26;298(24):2912–3.
189. van Dijk J, Thijs RD, Wieling W. Prognosis of transient neurological attacks. *JAMA*. 2008 Apr 16;299(15):1771–3.
190. Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Sadowski E-M, Baum E, Wegscheider K, et al. Absolute Cardiovascular Disease Risk and Shared Decision Making in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. 2008 May 1;6(3):218–27.
191. Evans JG. Transient neurological dysfunction and risk of stroke in an elderly English population: the different significance of vertigo and non-rotatory dizziness. *Age Ageing*. 1990 Jan;19(1):43–9.
192. Evans JG. Blood pressure and stroke in an elderly English population. *J Epidemiol Community Health*. 1987;41(4):275–82.
193. Sloane PD, Baloh RW. Persistent dizziness in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc*. 1989 Nov;37(11):1031–8.
194. Ilsemann-Karakoumis J, Nickel CH, Bingisser R. Prevalence of non-specific dizziness in an elderly cohort. *Ther Umsch*. 2013;70(1):39–43.
195. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, 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 J Cereb Circ*. 2009 Nov;40(11):3504–10.
196. Fernández L, Breinbauer HA, Delano PH. Vertigo and Dizziness in the Elderly. *Front Neurol* [Internet]. 2015 Jun 26 [cited 2015 Aug 2];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00144/abstract>
197. Newman-Toker DE, Edlow JA. TiTrATE. *Neurol Clin*. 2015 Aug;33(3):577–99.
198. Gerencia Atención Primaria. Memoria 2008 Área 11 de Atención Primaria [Internet]. 2008 [cited 2015 Jul 20] p. 87. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?>

blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DArea11.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220620538008&ssbinary=true

199. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: {R Foundation for Statistical Computing; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>
200. Champely S, Ekstrom C, Dalgaard P, Gill J, Rosario HD. pwr: Basic Functions for Power Analysis [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/pwr/index.html>
201. Roebuck P. matlab: MATLAB emulation package [Internet]. 2014 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/matlab/index.html>
202. Robison-Cox SH and UH with contributions from J, Wright K, others AAL and. doBy: Groupwise statistics, LSmeans, linear contrasts, utilities [Internet]. 2014 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/doBy/index.html>
203. Nunes MS with contributions from T, Heuer C, Marshall J, Sanchez J, Thornton R, Reiczigel J, et al. epiR: Tools for the Analysis of Epidemiological Data [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/epiR/index.html>
204. Wickham H, Chang W. ggplot2: An Implementation of the Grammar of Graphics [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/ggplot2/index.html>
205. Auguie B, Antonov A. gridExtra: Miscellaneous Functions for “Grid” Graphics [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/gridExtra/index.html>
206. Therneau TM, 2009) TL (original S->R port and maintainer until. survival: Survival Analysis [Internet]. 2015 [cited 2015 Aug 3]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/survival/index.html>
207. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003 Jul 21;89(2):232–8.
208. Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonogo D, García Rodríguez LA, de Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria. *Aten Primaria*. 2002;30(10):655–61.
209. Cooper NA. Dizziness is not diagnostic. *BMJ*. 2007 Mar 24;334(7594):600.
210. Nemeč M, Koller MT, Nickel CH, Maile S, Winterhalder C, Karrer C, et al. Patients Presenting to the Emergency Department With Non-specific Complaints: The Basel Non-specific Complaints (BANC) Study. *Acad Emerg Med*. 2010 Mar 1;17(3):284–92.
211. Thiru K, Hassey A, Sullivan F. Systematic review of scope and quality of electronic patient record data in primary care. *BMJ*. 2003 May 15;326(7398):1070.



212. Jordan K, Porcheret M, Croft P. Quality of morbidity coding in general practice computerized medical records: a systematic review. *Fam Pract*. 2004;21(4):396–412.
213. Álvarez FM, Laviana FJD la T, García AP, Domínguez AC, Jiménez MD, Virgil E. Falsos diagnósticos de ictus en los servicios de urgencias. *Rev Neurol*. 2010;50(8):463–9.
214. Ferro JM, Falcao I, Rodrigues G, Canhao P, Melo TP, Oliveira V, et al. Diagnosis of Transient Ischemic Attack by the Nonneurologist: A Validation Study. *Stroke*. 1996 Dec 1;27(12):2225–9.
215. Castle J, Mlynash M, Lee K, Caulfield AF, Wolford C, Kemp S, et al. Agreement Regarding Diagnosis of Transient Ischemic Attack Fairly Low Among Stroke-Trained Neurologists. *Stroke*. 2010 Jul 1;41(7):1367–70.
216. Pintilie M. An Introduction to Competing Risks Analysis. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2011 Jul;64(7):599–605.
217. 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.
218. Bird JC, Beynon GJ, Prevost AT, Baguley DM. An analysis of referral patterns for dizziness in the primary care setting. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. 1998 Dec;48(437):1828–32.
219. Dros J, Maarsingh OR, Beem L, van der Horst HE, Riet G ter, Schellevis FG, et al. Impact of dizziness on everyday life in older primary care patients: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9.
220. Yardley L, Burgneay J, Nazareth I, Luxon L. Neuro-otological and psychiatric abnormalities in a community sample of people with dizziness: a blind, controlled investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):679–84.
221. Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JMH, Uchino K, Garcia N, et al. Excess Stroke in Mexican Americans Compared with Non-Hispanic Whites The Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol*. 2004 Aug 15;160(4):376–83.