

# Evaluación de la eficacia de un nuevo suplemento para pacientes con acúfenos y su relación sobre el estado anímico. Resultados del estudio Tinnitan

Efficacy evaluation of a new supplement in patients with tinnitus and its relationship with mood disorders. Results of the Tinnitan Study

## RESUMEN

Introducción y objetivos. Más de la mitad de los pacientes con acúfeno sufre alguna alteración del estado de ánimo, irritabilidad, estrés o dificultades para conciliar el sueño, lo que deteriora aún más su calidad de vida. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia, tolerabilidad y adherencia al tratamiento, así como su influencia sobre el estado de ánimo, de una combinación con 5-hidroxitriptófano, zinc, melatonina, Ginkgo biloba, magnesio y vitamina B5 y B6 (Tinnitan Duo®), en el tratamiento de pacientes con acúfeno. Métodos. Estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en 470 pacientes a los que se les había prescrito Tinnitan Duo®. Se realizó una visita inicial y una final a los 90 días del inicio del tratamiento. Se determinó la evolución en la intensidad del acúfeno -escala visual analógica (EVA):0-10-, en la calidad de vida -Tinnitus Handicap Inventory (THI)- y en la ansiedad y depresión -Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG)-. Resultados. Hubo una reducción significativa ( $p < 0,001$ ) tanto en la intensidad (6,1 a 4,1), como en las puntuaciones del THI (41,7 a 26,6), y de las subescalas de ansiedad (3,8 a 1,9) y depresión (2,1 a 1,0) del EADG. Al aumentar la adherencia al tratamiento se observó una mejor puntuación de las variables de eficacia. Un total de 17 pacientes (3,5%) presentaron algún acontecimiento adverso, ninguno de gravedad. Conclusiones. Tinnitan Duo® puede ser una alternativa terapéutica eficaz y segura para los pacientes con acúfeno. Se requieren más estudios para saber si los resultados se mantienen tras un periodo de tiempo mayor.

## PALABRAS CLAVE:

Acúfeno, calidad de vida, 5-hidroxitriptófano, melatonina, zinc, ansiedad, depresión, Ginkgo biloba, magnesio.

## SUMMARY

*Introduction and objectives. More than half of tinnitus patients suffer from mood disorders, irritability, stress or have difficulties to fall asleep, which further deteriorates their quality of life. The objective of this study was to evaluate the efficacy, tolerability and treatment adherence to a combination with 5-hydroxytryptophan, zinc, melatonin, Ginkgo biloba, magnesium and vitamin B5 and B6 (Tinnitan Duo®), as well as its effect on mood (anxiety and depression), in the treatment of patients with tinnitus. Methods. Observational, prospective and multicentre study conducted on 470 tinnitus patients who had been prescribed Tinnitan Duo®. Patients were assessed at baseline and after 90 days of treatment. We measured the changes in tinnitus intensity -Visual Analog Scale (VAS): 0-10-, in quality of life -Tinnitus Handicap Inventory (THI) and in anxiety and depression -Goldberg Anxiety and Depression Scale (GADS). Results. There was a significant reduction ( $p < 0.001$ ) in tinnitus intensity, measured by VAS (6.1 to 4.1), and in the THI scores (41.7 to 26.6). Also, a significant decrease was observed in each subscale of the GADS, anxiety-subscale (3.8 to 1.9) and depression-subscale (2.1 to 1.0). Better medication adherence was associated with greater improvement in all efficacy variables. Adverse events were observed in 17 patients (21%), none of which were serious. Conclusions. Tinnitan Duo® could be an effective and safe therapeutic alternative for patients with tinnitus. Further studies are necessary in order to determine whether these results persist after a longer period of time.*

## KEY WORDS:

*Tinnitus, quality of life, 5-hydroxytryptophan, melatonin, zinc, anxiety, depression, Ginkgo biloba, magnesium.*

## Introducción

El tinnitus o acúfeno es un síntoma caracterizado por la percepción de un sonido o ruido en ausencia de un estímulo acústico externo que lo provoque<sup>1</sup>. Aparece aislado o junto a otros síntomas asociados a enfermedades sistémicas o del oído. Puede localizarse en ambos oídos, en un solo oído o percibirse dentro de la cabeza<sup>2</sup>. No existen estudios de prevalencia en España, pero según datos de otros países europeos y de Estados Unidos, se estima que afecta de forma crónica a entre el 10 y el 15% de la población general<sup>2,3</sup>. Existen factores de riesgo, como la edad avanzada o la exposición previa al ruido, que aumentan su prevalencia<sup>4,5</sup>. La intensidad del tinnitus es variable, pudiendo llegar a sonidos insoportables que deterioran gravemente la calidad de vida (1-2% de la población)<sup>2,6</sup>. El acúfeno puede provocar ansiedad, alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad y dificultades para conciliar

el sueño<sup>7,9</sup>. Se ha comprobado que entre el 50-70% de los pacientes con acúfeno sufren alguna alteración relacionada con el estado de ánimo o disminución de la concentración, irritabilidad, estrés, ansiedad o depresión, y cuando el acúfeno y las alteraciones psiquiátricas coexisten, ambas situaciones deberían ser tratadas para conseguir los mejores resultados en términos de calidad de vida<sup>10</sup>.

Se han descrito muchas hipótesis acerca de la fisiopatología del acúfeno, y aunque en un principio se pensaba que era una alteración únicamente coclear, actualmente se cree que participan tanto vías auditivas como distintas áreas del sistema nervioso central. La cronificación de los acúfenos se debería a una mala adaptación de la plasticidad neural; y las conexiones entre la vía auditiva y el sistema límbico serían responsables de la respuesta emocional del acúfeno<sup>11,16</sup>.

Aunque se dispone de guías de tratamiento para los acúfenos y revisiones basadas en la evidencia<sup>1,17,18</sup>, no existe en la actualidad ningún tratamiento farmacológico o psicológico claramente efectivo para todos los pacientes<sup>19</sup>. En este contexto, es frecuente que los especialistas prescriban suplementos alimenticios que ayuden al paciente a mejorar su calidad de vida, y reducir la intensidad del acúfeno, con los mínimos efectos adversos. Entre ellos se encuentra el suplemento alimenticio Tinnitan Duo®, que contiene 5-hidroxitriptófano (5-HTP), zinc, melatonina, extracto de Ginkgo biloba, magnesio y vitamina B5 y B6.

Se llevó a cabo un estudio observacional con los datos procedentes de pacientes con acúfeno a los que se les había recomendado la administración de Tinnitan Duo®, para evaluar su eficacia, tolerabilidad y adherencia a esta terapia, así como su influencia sobre el sueño y el estado de ánimo.

## Métodos

### Pacientes y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo en un grupo de pacientes con acúfeno. Participaron 150 especialistas en otorrinolaringología en varios centros del territorio español. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de acúfeno a los que se les había prescrito Tinnitan Duo®, como suplemento alimenticio, para hacerles un seguimiento durante al menos 90 días. Todos los pacientes debían tener entre 18 y 75 años, presentar sospecha clínica de alteraciones del estado de ánimo y un umbral auditivo medio por encima de 70 decibelios en frecuencias conversacionales, entre 500 y 2000 ciclos/segundo. Se excluyeron de la muestra aquellos pacientes con enfermedades concomitantes significativas, otológicas o de otro tipo (por ejemplo, síndrome de Ménière, otoesclerosis, perforación timpánica, otitis media, trastornos psicológicos, depresión y psicosis) o, a juicio del investigador, con alguna enfermedad cuya exacerbación durante el estudio pudiese alterar la interpretación de los resultados. También se excluyeron aquellos pacientes con tratamiento farmacológico concomitante para el acúfeno o alteraciones del estado de ánimo, pacientes con acúfeno pulsátil, acúfeno con menos de 4 semanas de evolución, lesión/cirugía otológica en los tres meses previos a su inclusión, tratamiento farmacológico previo que pudiera generar efectos adversos en asociación con Tinnitan Duo® (por ejemplo, anticoagulantes) o que hubiesen participado en los 30 días previos en un ensayo clínico. Todos los pacientes dieron consentimiento escrito para su participación y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del área integrada de salud de Talavera de la Reina.

Se realizó un seguimiento de los pacientes 90 días después del inicio del tratamiento. Se determinó como basal la visita del día previo al inicio del tratamiento (día 0).

### Variables y análisis estadístico

Se registraron las características demográficas y clínicas del paciente relacionadas con el acúfeno: edad, sexo, localización del acúfeno, factores relacionados con su aparición, hipoacusia asociada, tiempo de evolución, modo de inicio, momento del día de mayor percepción y respuesta a tratamientos previos.

La eficacia terapéutica de Tinnitan Duo® se determinó en la visita final, a los 90 días del inicio del tratamiento, según la evolución en la intensidad del acúfeno medida a través de la escala visual analógica ([EVA]:0-10), la valoración de la calidad de vida utilizando el cuestionario Tinnitus Handicap Inventory (THI) y la evaluación de la ansiedad y depresión asociada al acúfeno mediante la escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG). Los pacientes completaron los cuestionarios en la visita basal y en la visita final. En la visita final se valoró también la adherencia al tratamiento a través de un cuestionario diseñado específicamente para ello. La tolerabilidad y la seguridad del Tinnitan Duo® se evaluaron a través del registro de acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio.

Las repuestas de los participantes a los cuestionarios se introdujeron en una base de datos y se analizaron mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics, versión 20.0. Se describieron las variables continuas mediante la media  $\pm$  desviación estándar (DE) e intervalos de confianza del 95%; mientras que las variables categóricas se resumieron mediante el recuento de casos y el porcentaje para cada categoría de respuesta. En las comparaciones entre los valores iniciales y finales se utilizó la prueba de Wilcoxon en el caso de las variables cuantitativas y la Chi-cuadrado en las variables cualitativas. La correlación entre variables cuantitativas se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. El nivel de significación estadística fue de 0,05.

## Resultados

Un total de 470 pacientes entre los 524 incluidos en el estudio fueron evaluables para el análisis de eficacia. No se analizaron los pacientes con datos incompletos (n=29), pérdida de seguimiento (n=15) e interrupción del tratamiento (n=10). Las características sociodemográficas y clínicas de los participantes se recogen en la (Tabla I).

La Tabla II muestra los valores de los parámetros de eficacia evaluados antes y después de recibir Tinnitan Duo®. La intensidad del acúfeno, según la valoración subjetiva del paciente (usando la EVA), se redujo significativamente, pasando de 6,1 en la visita inicial a 4,1 en la final ( $p<0,001$ ), y las puntuaciones del THI también se redujeron de forma significativa de 41,7 a 26,6 ( $p<0,001$ ). Asimismo, un porcentaje significativamente menor de pacientes presentó dificultades para conciliar el sueño después del tratamiento (pregunta incluida en el THI, (Fig. 1). Por otro lado, se obtuvieron también diferencias significativas en las puntuaciones de la EADG, con una mejoría tanto en la subescala de ansiedad (pasó de 3,8 a 1,9) como en la subescala de depresión (pasó de 2,1 a 1,0) ( $p<0,001$  en ambos casos, (Tabla II).

La mayoría de pacientes mejoraron su valoración en la EVA (80,2%) y el THI (85,1%), mostrando una diferencia positiva entre puntuación inicial y final. También más de la mitad (60,4%) de los pacientes redujeron su percepción de la ansiedad, mientras que, en la valoración de la depresión, aunque el 39% de los pacientes mejoró, la mayoría de los pacientes (56,2 %) mantuvieron la misma puntuación (Fig. 2).

**Tabla I:** Datos socio-demográficos y clínicos de los pacientes recogidos en la visita inicial de estudio.

Característica	N	n (%)
Edad <sup>a</sup>	464	56,8 ± 13,3
Género (mujeres)	465	255 (54,8%)
Localización del acúfeno	470	
Cabeza		62 (13,2%)
Unilateral		193 (41,1%)
Bilateral		215 (45,7%)
Forma de aparición	470	
Nada		165 (35,1%)
Ruidos		85 (18,1%)
Ansiedad		69 (14,7%)
Otros		46 (9,8%)
Vértigo		43 (9,1%)
Catarro		27 (5,7%)
Depresión		21 (4,5%)
No específica		9 (1,9%)
Cirugía		5 (1,1%)
Tiempo de evolución	469	
Menos de un año		206 (43,9%)
Más de un año		263 (56,1%)
Inicio	468	
Progresivo		282 (60,3%)
Súbito		186 (39,7%)
Frecuencia	468	
Intermitente		110 (23,5%)
Continuo		358 (76,5%)
Momento <sup>b</sup>	470	
Mañana		62 (13,2%)
Tarde		68 (14,5%)
Noche		417 (88,7%)
Tratamiento previo (Sí)	470	205 (43,6%)

a) La edad se presenta como media ± DE.  
b) Las opciones de respuesta no eran excluyentes entre ellas.

**Tabla II:** Valores iniciales y finales y diferencias en los distintos indicadores de eficacia.

Parámetro	n	Inicial	Final	Diferencia	P
		Media (DE)	Media (DE)	Media (IC95%)	
EVA	469	6,1 (2,0)	4,1 (2,3)	2,0 (1,8-2,2)	<0,001
THI	469	41,7 (21,2)	26,6 (19,4)	15,1 (13,7-16,5)	<0,001
Goldberg-A	470	3,8 (3,0)	1,9 (2,4)	1,8 (1,7-2,0)	<0,001
Goldberg-D	468	2,1 (2,5)	1,0 (1,9)	1,0 (0,9-1,1)	<0,001

A: Ansiedad; D: Depresión; DE: desviación Estándar; IC: intervalo de confianza; EVA: escala visual analógica; THI: Tinnitus Handicap Inventory.

**Tabla III:** Tabla de efectos adversos.

Efectos adversos	Nº
Molestias gástricas	4
Cefalea	5
Somnolencia	5
Mareo	3
Acúfeno	1
Sabor metálico	1
Nerviosismo	1
Aturdimiento	1
Tenesmo	1
Total	22

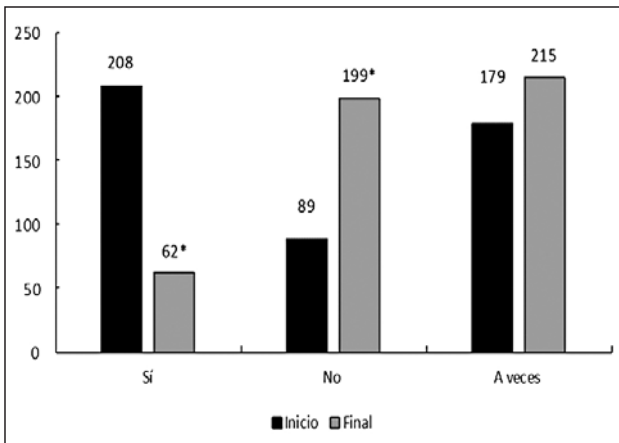
La Fig. 3 muestra la correlación entre la EVA y el resto de las variables estudiadas, así como la correlación entre las dos subescalas de ansiedad y depresión de Goldberg. La EVA mostró una asociación positiva y estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con los demás parámetros de eficacia. Se observó también una correlación positiva entre las dos subescalas de Goldberg ( $p < 0,001$ ).

Como objetivo secundario, se evaluó la adherencia al tratamiento durante el transcurso del estudio. Más de la mitad (52,7%) de los participantes estuvieron tomando el tratamiento durante más de 80 días; el 40,4% entre 50 y 80 días; y el 6,9% durante menos de 50 días. Se observó que con una mayor adherencia se obtenía una mejor puntuación de la EVA, de la escala THI, y de las subescalas de ansiedad y depresión de Goldberg (Fig. 4). En todas estas variables, la diferencia media entre los valores iniciales y finales fue significativa para cada uno de los tres grupos de adherencia ( $p < 0,01$ ).

En cuanto a seguridad y tolerabilidad de Tinnitan Duo®, un total de 17 pacientes (3,5%) presentaron algún acontecimiento adverso, sumando entre todos 22 efectos adversos (Tabla III), de los cuales ninguno fue de gravedad.

## Discusión

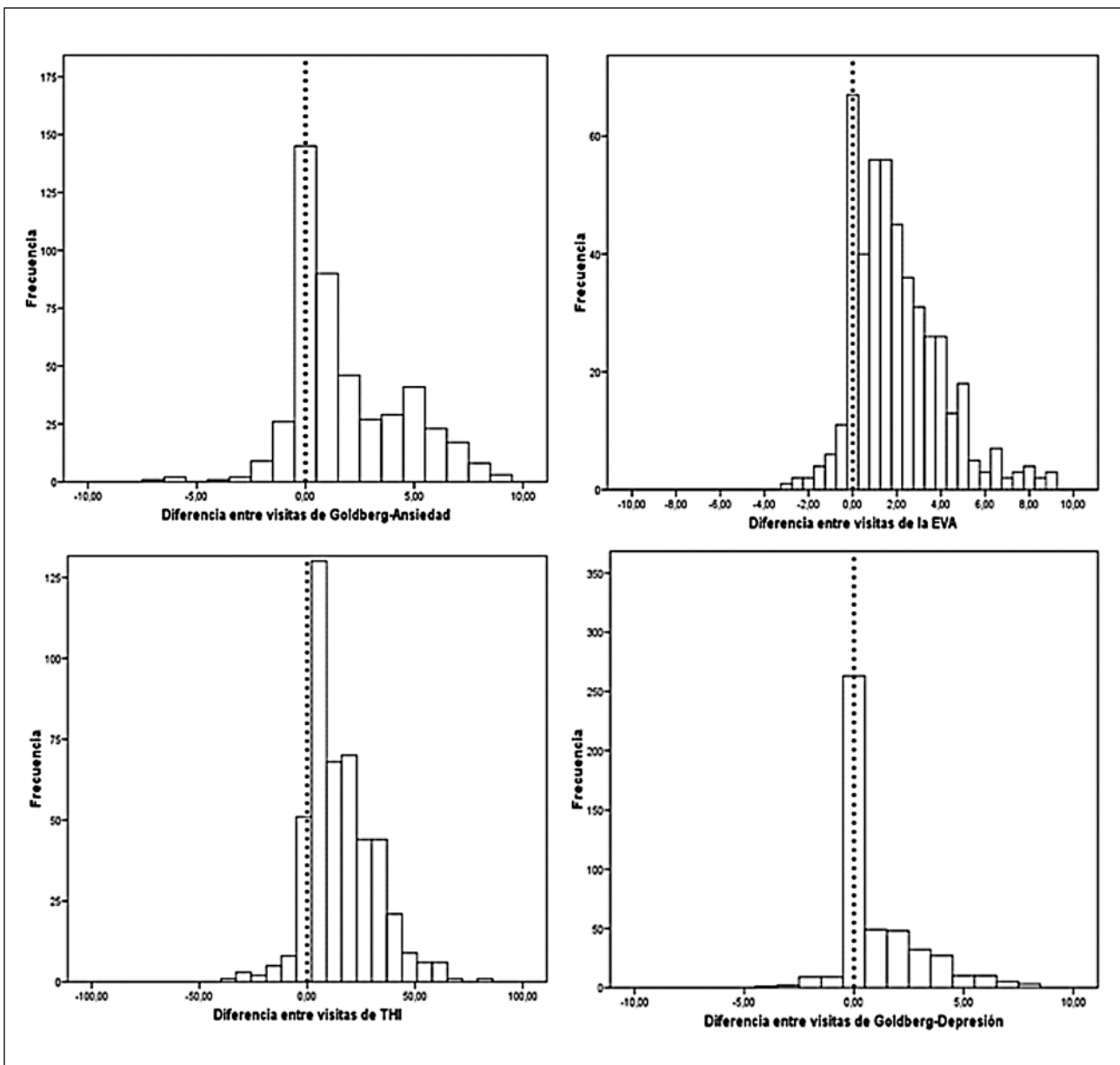
Las personas con acúfenos experimentan a menudo otros síntomas como frustración, irritabilidad, ansiedad, depresión, insomnio y dificultades para concentrarse, que pueden llegar a deteriorar significativamente su calidad de vida<sup>20,22</sup>. Cabe señalar también el impacto socio-económico de esta afectación, debido por ejemplo a la mayor probabilidad que tienen estos pacientes de recibir una pensión por incapacidad<sup>23</sup>. El acúfeno presenta una fisiopatología muy compleja, en la que intervienen numerosos mecanismos que no se conocen con exactitud. Aunque se están investigando diversos tratamientos farmacológicos, en la actualidad aún no existe ninguna terapia estándar ni tratamiento aprobado para tratar este síntoma<sup>2,19,24</sup>. Además, sólo un 5-10% de los acúfenos cursan con una causa responsable conocida<sup>25</sup> y, por lo tanto, se debe intervenir en muchas ocasiones sobre las consecuencias del acúfeno. En este sentido, y especialmente cuando el acúfeno se hace crónico, se debe investigar si va acompañado de otros trastornos como la depresión, la ansiedad o el insomnio, ya que el tratamiento de estas alteraciones podría mejorar de forma importante la calidad de vida del paciente<sup>10</sup>. Se ha estudiado el efecto de varios medicamentos sobre las alteraciones del estado de ánimo y del sueño en los pacientes con acúfenos, incluyendo antidepresivos, benzodiazepinas, antiepilépticos, antipsicóticos, corticoides y otras sustancias<sup>26,28</sup>. No obstante, la falta de evidencia que apoye la efectividad de estas terapias, junto con la posible dependencia y efectos adversos provocados por su uso prolongado hace necesaria la búsqueda de alternativas. De esta forma, los suplementos alimenticios podrían ayudar a aliviar estos síntomas sin presentar los efectos adversos que provocan algunos medicamentos.



**Figura 1:** Respuestas a la pregunta del THI que hace referencia al sueño: "¿Tiene problemas para conciliar el sueño?" al inicio del estudio y al final del periodo de tratamiento.

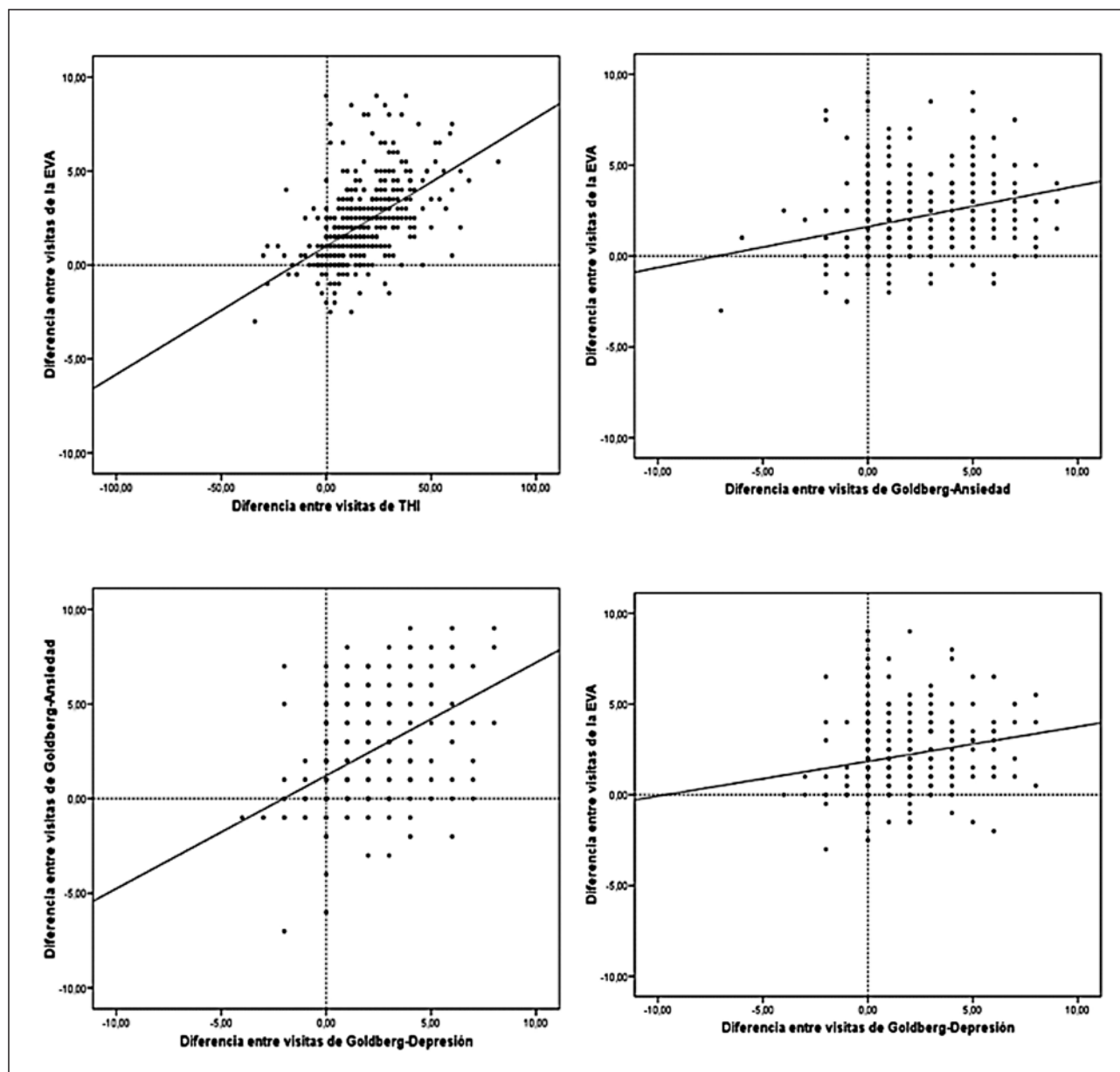
(N=476). THI= Tinnitus Handicap Inventory.  
\*p<0,0001 (Test de McNemar).

En el presente estudio, hemos observado que los pacientes que tomaron un suplemento alimenticio a base de 5-HTP, magnesio, extracto de Ginkgo biloba, melatonina, zinc, vitamina B5 y vitamina B6, mejoraron su percepción respecto a la intensidad del acúfeno, su calidad de vida relacionada con la salud, y su estado anímico. Varios estudios previos han evaluado la eficacia de los componentes por separado de Tinnitan Duo® sobre el acúfeno o alteraciones asociadas. El Ginkgo biloba es un antioxidante potente que inhibe la agregación plaquetaria y regula la elasticidad de los vasos<sup>29</sup>. En varios estudios, el Ginkgo biloba administrado durante aproximadamente 3 meses ha demostrado tener efectos positivos sobre el acúfeno; sin embargo, no hay evidencia suficiente para considerarlo un tratamiento efectivo<sup>30,33</sup>, lo cual podría estar relacionado con la amplia variabilidad individual de respuesta y la gran heterogeneidad de este síntoma y de sus causas. El



**Figura 2:** Diferencia entre visitas de los distintos parámetros de eficacia, EVA, THI, y subescalas de ansiedad y depresión de Goldberg.  
EVA: escala visual analógica; THI: Tinnitus Handicap Inventory.

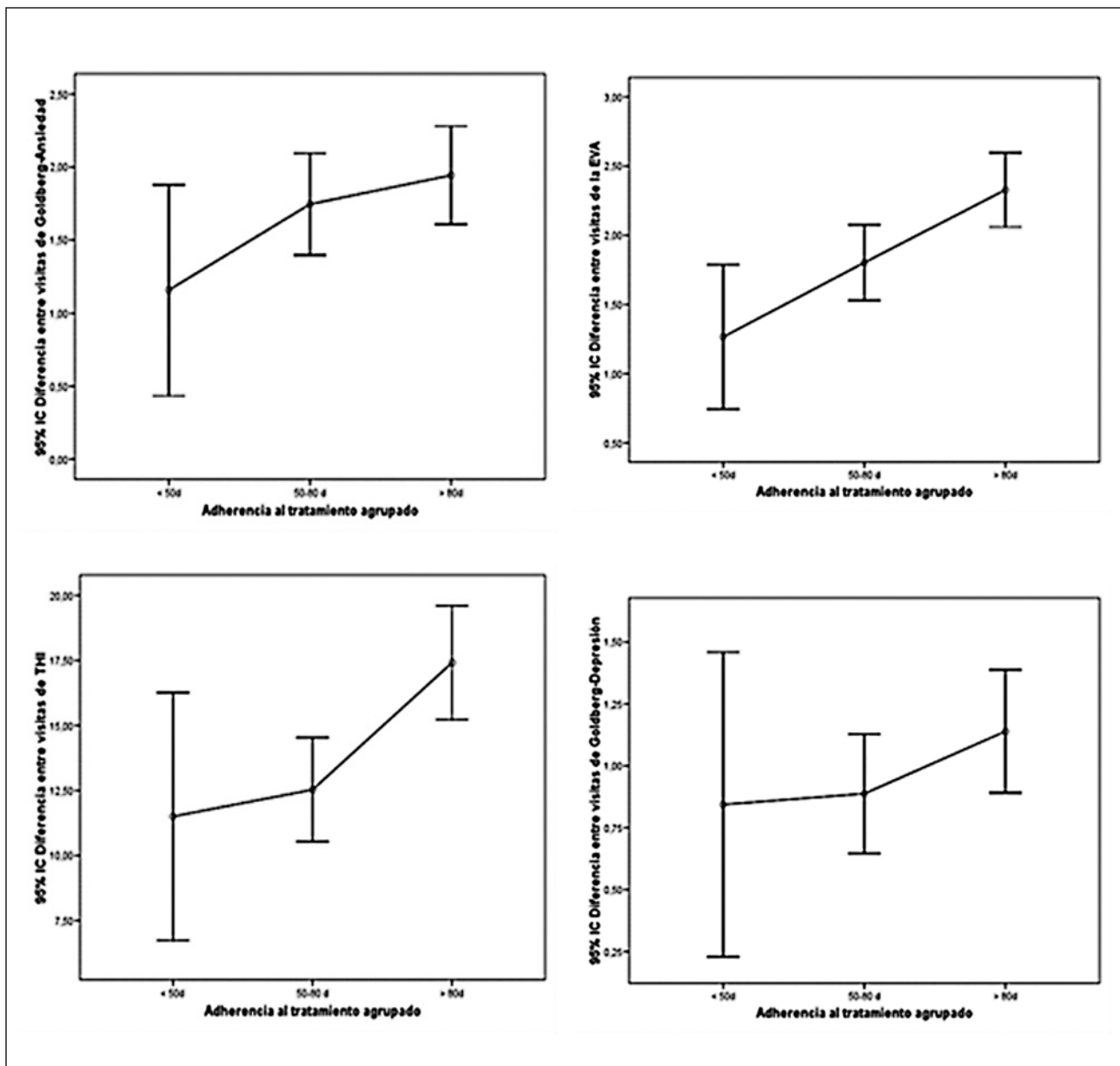




**Figura 3:** Correlación entre la EVA y los distintos indicadores de eficacia y entre las subescalas de ansiedad y depresión de Goldberg. Las 4 correlaciones tienen una significación estadística  $p < 0,0001$ . EVA: escala visual analógica; r: coeficiente de correlación de Pearson; THI: Tinnitus Handicap Inventory.

magnesio ha demostrado su eficacia en la pérdida auditiva relacionada con un trauma acústico<sup>34</sup>, posiblemente debido a los efectos neuroprotectores y vasodilatadores de este oligoelemento. Además, se ha observado una asociación entre los niveles de magnesio y la gravedad del acúfeno<sup>35</sup>, por lo que la deficiencia de magnesio podría jugar un papel importante en la fisiopatología del acúfeno. De hecho, en un estudio previo se ha constatado una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes con acúfeno tras la suplementación con magnesio durante 3 meses<sup>36</sup>. La melatonina es una hormona implicada en la regulación del ciclo vigilia-sueño. La administración de melatonina en pacientes con acúfeno, aparte de mejorar la calidad del sueño, produce una disminución de la percepción del acúfeno<sup>37</sup>, posiblemente por sus propiedades antioxidantes y vasoregulatoras<sup>38,39</sup>. En referencia a estos

tres componentes, cabe destacar el estudio realizado con Audiovit®, combinación de magnesio, Ginko biloba y melatonina, en el que se observó una reducción estadísticamente significativa tanto en las puntuaciones de la EVA como del THI, después de 90 días de tratamiento<sup>40</sup>. El suplemento evaluado en el presente estudio contiene además 5-HTP, un componente nuevo en el tratamiento del acúfeno, y zinc. La suplementación con 5-HTP aumenta la síntesis de serotonina en el sistema nervioso central<sup>41</sup>. La serotonina es un neurotransmisor que interviene en diversos procesos como el estado de ánimo o el sueño<sup>41</sup>, por lo que incrementando sus niveles se podría mejorar la calidad del sueño y el estado anímico de los pacientes con acúfenos. La síntesis de serotonina viene impulsada por la enzima 5-HTP descarboxilasa, que requiere como cofactores las vitaminas B5 y B6, componentes también de Tinnitan



**Figura 4:** Diferencia media entre la visita inicial y final según los grupos de adherencia (< 50 días, 50-80 días y > 80 días). EVA: escala visual analógica; THI: Tinnitus Handicap Inventory.

Duo. Además, el 5-HTP ayuda a elevar los niveles de otros neurotransmisores, como la dopamina y la noradrenalina, que se encuentran disminuidos en personas con depresión. En base a estos datos, la mejora observada sobre el estado de ánimo de los pacientes incluidos en el estudio, podría deberse a la suplementación con 5-HTP. Finalmente, el zinc es un elemento traza esencial para el funcionamiento del sistema inmune, protege contra los radicales libres y es un modulador sináptico del sistema nervioso central, presente también en las sinapsis del sistema auditivo<sup>42,44</sup>. Al igual que con el magnesio, se ha observado una correlación significativa entre los niveles de zinc y la gravedad del acúfeno, y algunos estudios han reportado una mejoría en la intensidad del acúfeno posteriormente a la administración de zinc, especialmente en pacientes con deficiencias de este oligoelemento<sup>45,46</sup>.

Uno de los análisis de este estudio ha permitido correlacionar la intensidad del acúfeno medida a través de la EVA con el grado de depresión y ansiedad a través de la escala de Goldberg. Varios autores han estudiado la compleja asociación entre el acúfeno y los síntomas de depresión<sup>47,48</sup>, aunque no se puede afirmar si el bajo estado anímico que presentan algunos pacientes predispone a una mala adaptación al acúfeno, o bien los síntomas depresivos son consecuencia de la gravedad del mismo<sup>49</sup>. Para entender la relación es necesaria más investigación en el campo de la neurobiología, pero los resultados que hemos obtenido sugieren que una intervención temprana dirigida a reducir la ansiedad y la depresión en los pacientes con más riesgo podría mejorar el nivel de tolerancia al acúfeno y reducir las molestias asociadas.

Debemos tener en cuenta que, al tratarse de un estudio observacional, la efectividad no puede ser establecida adecuadamente por no disponer de un grupo control de referencia, lo que limita la capacidad para evaluar la relevancia clínica de los resultados observados. Otra limitación del estudio es el seguimiento temporal solamente a 90 días, así como la posibilidad de que los resultados no sean representativos de todos los pacientes con acúfeno, ya que se excluyeron aquellos pacientes con trastornos psicológicos o depresión significativa, por lo que no se conoce la efectividad de este suplemento en esta población. Por otro lado, debemos resaltar el elevado número de pacientes reclutados y que el análisis de la efectividad y tolerabilidad de Tinnitan Duo® se llevó a cabo en las condiciones de la práctica clínica real.

En conclusión, Tinnitan Duo® puede ser una alternativa terapéutica eficaz en el tratamiento del acúfeno ya que mejoró no solamente la intensidad del acúfeno, sino también la calidad de vida y el estado anímico de los pacientes, sin presentar efectos adversos de gravedad. Aun así, falta conocer si los resultados se mantienen tras un periodo de tiempo mayor.

## Bibliografía

1. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER Jr, et al. Clinical practice guideline: tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 151: S1-S40.
2. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 920-930.
3. Hoffman HJ, Reed GW. Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB, ed. *Tinnitus: Theory and Management.* Lewiston, NY: BC Decker; 2004:16-41.
4. Ahmad N, Seidman M. Tinnitus in the older adult: epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs Aging.* 2004; 21: 297-305.
5. Shulman A. Epidemiology of Tinnitus. En: *Tinnitus Diagnosis/Treatment.* San Diego. Singular Publishing Group Inc, 1997.
6. Cima RF, Crombez G, Vlaeyen JW. Catastrophizing and fear oftinnitus predict quality of life in patients with chronic tinnitus. *Ear Hear.* 2011; 32: 634-641.
7. Lasisi AO, Gureje O. Prevalence of insomnia and impact on quality of life among community elderly subjects with tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011; 120: 226-230.
8. Harrop-Griffiths J, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J. Chronic tinnitus: association with psychiatric diagnoses. *J Psychosom Res.* 1987; 31: 613-621.
9. Sullivan MD, Katon W, Dobie R, Sakai C, Russo J, Harrop-Griffiths J. Disabling tinnitus. Association with affective disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 1988; 10: 285-291.
10. Pinto PC, Marcelos CM, Mezzasalma MA, Osterne FJ, de Melo Tavares de Lima MA, Nardi AE. Tinnitus and its association with psychiatric disorders: systematic review. *J Laryngol Otol.* 2014; 128(8):660-4.
11. Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990; 8: 221-54.
12. Kraus KS, Canlon B. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus. *Hear Res.* 2012; 288: 34-46.
13. Eggermont JJ, Tass PA. Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. *Front Neurol.* 2015; 6: 29.
14. Guitton MJ. Tinnitus: pathology of synaptic plasticity at the cellular and system levels. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6: 12.
15. Noreña AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear Res.* 2013; 295: 161-71.
16. Wu C, Stefanescu RA, Martel DT, Shore SE. Tinnitus: Maladaptive auditory-somatosensory plasticity. *Hear Res.* 2016; 334: 20-9.
17. Shi Y, Robb MJ, Michaelides EM. Medical management of tinnitus: role of the physician. *J Am Acad Audiol.* 2014; 25: 23-8.
18. Hoare DJ, Gander PE, Collins L, Smith S, Hall DA. Management of tinnitus in English NHS audiology departments: an evaluation of current practice. *J Eval Clin Pract.* 2012; 18: 326-34.
19. Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. *Laryngoscope.* 2011; 121: 1555-64.
20. Crönlein T, Langguth B, Geisler P, Hajak G. Tinnitus and insomnia. *Prog Brain Res.* 2007; 166():227-33.
21. Krog NH, Engdahl B, Tambs K. The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. *J Psychosom Res.* 2010 Sep; 69(3):289-98.
22. Langguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP, Hajak G. Tinnitus and depression. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(7):489-500.
23. Friberg E, Jansson C, Mittendorfer-Rutz E, Rosenhall U, Alexanderson K. Sickness absence due to otoaudiological diagnoses and risk of disability pension: a nationwide Swedish prospective cohort study. *PLoS One.* 2012; 7(1):e29966.

24. Kreuzer PM, Vielsmeier V, Langguth B. Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(16):278-84.
25. Morales Puebla JM, Mingo Sánchez EM, Menéndez Colino LM. Exploración y tratamiento del paciente con acúfenos. Capítulo 8. Libro Virtual de Formación en ORL. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvico-facial (SEORL PCF).
26. Gananca MM, Caovilla HH, Gananca FF, et al. Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus. *Int Tinnitus J* 2002; 8: 50-3.
27. Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, et al. The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over randomized clinical trial. *Med Sci Monit* 2009; 15: 155-60.
28. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, et al. Randomized placebo-controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. *Psychosom Med* 2005; 67: 981-8.
29. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd003852.
30. Drew S, Davies E. Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322(7278):1-6. ]
31. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2004;39(3):226-231.
32. Morgenstern C, Biermann E. Long term therapy of tinnitus with Ginkgo biloba extract EGb 761®. *Fortschr Med Orig.* 1997;115(4):57-58.
33. Meyer B. A multicentre, randomized, double-blind drug versus placebo study of Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus. *Presse Med.* 1986;15(31):1562-1564.
34. Sendowski I. Magnesium therapy in acoustic trauma. *Magnes Res.* 2006;19(4):244-54.
35. Uluyol S, Kılıçaslan S, Ya ız Ö. Relationship between serum magnesium level and subjective tinnitus. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2016;26(4):225-7.
36. Cevette MJ1, Barrs DM, Patel A, Conroy KP, Sydlowski S, Noble BN, Nelson GA, Stepanek J. Phase 2 study examining magnesium-dependent tinnitus. *Int Tinnitus J.* 2011;16(2):168-73.
37. Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The effects of melatonin on tinnitus and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 134: 210-3.
38. Paulis L, Šimko F. Blood pressure modulation and cardiovascular protection by melatonin: potential mechanisms behind. *Physiol Res.* 2007; 56: 671-84.
39. Neri G, De Stefano A, Baffa C, Kulamarv G, Di Giovanni P, Petrucci G, et al. Treatment of central and sensorineural tinnitus with orally administered melatonin and sulodexide: personal experience from a randomized controlled study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009; 29: 86-91.
40. Asensio Nieto C, Joan Doménech Oliva J. Audiovit una alternativa terapéutica para el acúfeno. *ORL Aragón, ISSN 1576-9127, N.º. 2, 2015, págs. 21-26*
41. Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther.* 2006; 109: 325-38.
42. Speich M, Pineau A, Ballereau F. Minerals, trace elements and related biologic variables in athletes and during physical activity. *Clin Chim Acta.* 2001; 312: 1-11.
43. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr.* 2001; 85: 139-45.
44. Zirpel L, Parks TN. Zinc inhibition of group 1 mGluR-mediated calcium homeostasis in auditory neurons. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2001; 2: 180-7.
45. Berkiten G, Kumral TL, Yıldırım G, Salturk Z, Uyar Y, Atar Y. Effects of serum zinc level on tinnitus. *Am J Otolaryngol.* 2015; 36: 230-4.
46. Arda HN, Tuncel U, Akdogan O, Ozluoglu LN. The role of zinc in the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol.* 2003; 24: 86-9.
47. Langguth B, Kleinjung T, Landgrebe M. Severe tinnitus and depressive symptoms: a complex interaction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; 145(3):519; author reply 520.
48. Zoger S, Svedlund J, Holgers KM. Relationship between tinnitus severity and psychiatric disorders. *Psychosomatics.* 2006; 47: 282-288.
49. Geocze L, Mucci S, Abranches DC, de Marco MA, Penido NdeO. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013; 79: 106-111.

## Correspondencia

Dra. Asensio Nieto, C.  
E-mail: casension@seorl.net