

## **Tinnitus provocado por el uso de antihipertensivos orales**

### Tinnitus caused by the use of oral antihypertensives

Dannys Margarita Orozco Núñez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7523-0981>

Giancarlos Conde Cardona<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8388-8874>

Juan David Garcés Barraza<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7566-6374>

<sup>1</sup>Corporación Universitaria Rafael Núñez. Departamento de medicina. Cartagena de Indias. Colombia.

<sup>2</sup>Universidad de Cartagena. Departamento de farmacología. Colombia.

\*Autor para la correspondencia: [giancarlos.conde@curnvirtual.edu.co](mailto:giancarlos.conde@curnvirtual.edu.co)

## **RESUMEN**

**Introducción:** El *tinnitus* es la percepción del sonido que no se puede atribuir a una fuente sonora externa, siendo desagradable y una condición relativamente frecuente. Algunos fármacos antihipertensivos se relacionan con la aparición de *tinnitus* de carácter pulsátil, lo que causa interacciones en las células ciliadas externas o internas, desequilibrios en el balance de las fibras aferentes y fenómenos de reorganización cortical, de manera que afecta la calidad de vida del paciente.

**Objetivo:** Identificar los medicamentos antihipertensivos que provocan la aparición de *tinnitus*.

**Métodos:** Se utilizó el protocolo PRISMA. Se llevó a cabo la búsqueda en bases de datos electrónicas, usando las DeSC Y MeSH *tinnitus*; antihipertensivos; ototoxicidad, operadores boolemos (AND, OR, NOT), con un total de 53 artículos. Se excluyeron

artículos que no cumplieran los criterios de elegibilidad. Se priorizaron los estudios más actuales sobre el tema.

Se identificó que el uso de inhibidores de la enzima transformadora de angiotensina, diuréticos y la interacción entre ellos aumentan el riesgo de desarrollar *tinnitus*. Este riesgo es particularmente mayor en pacientes hipertensos de edad avanzada.

**Palabras clave:** *tinnitus*; antihipertensivos; ototoxicidad.

#### **ABSTRACT:**

**Introduction:** Tinnitus is the perception of sound that cannot be attributed to an external sound source, being unpleasant and a relatively frequent condition. Some antihypertensive drugs are related to the occurrence of tinnitus of pulsatile character, causing interactions in the outer or inner hair cells, imbalances in the balance of afferent fibers and cortical reorganization phenomena, in a way that affects the patient's quality of life.

**Objective:** To identify the antihypertensive drugs that cause tinnitus in the outpatient management of arterial hypertension.

**Methods:** The PRISMA protocol was used in the study method. The search was carried out in electronic databases. Articles that did not meet the eligibility criteria were excluded. The most current studies on the subject were prioritized.

**Results:** The prevalence of tinnitus increased over the years, so it became a medical consultation in patients with arterial hypertension, which depends on outpatient management, time of use and administered doses of antihypertensive drugs with ototoxic power.

**Conclusions:** We identified that the use of angiotensin-transforming enzyme inhibitors, diuretics and the interaction between them increase the risk of developing tinnitus. This risk is particularly higher in elderly patients.

**Keywords:** *tinnitus*; antihypertensives; ototoxicity.

Recibido: 19/02/2022

Aceptado: 12/03/2022

## Introducción

Los acúfenos conocidos comúnmente como *tinnitus* corresponden a la percepción del sonido (rugido, silbido o timbre) que no se puede atribuir a una fuente sonora externa. Se informó que la condición afecta del 4,6 % al 30 % de la población mundial, y el 25 % de estos casos, son suficientemente grave como para necesitar asistencia médica.<sup>(1)</sup> Se estima que el 15 % de la población adulta lo experimenta, cifra que se eleva al 25 % en mayores de 60 años de edad.<sup>(2)</sup> Los estudios electrofisiológicos y de imagenología permitieron diferenciar dos tipos de *tinnitus* en función del tiempo: el periférico, de semanas o meses de evolución y el central o crónico, de meses o años de evolución. Este último representó más del 95 % de todos los casos.<sup>(3)</sup>

En función de la percepción, se reportan dos tipos de *tinnitus*:

- *Tinnitus* objetivo: aquel audible para el individuo y el examinador, sus causas están relacionadas generalmente a funciones internas del cuerpo como la circulación (flujo sanguíneo). Este tipo de *tinnitus* representa menos del 5 % del total de los casos reportados.
- *Tinnitus* subjetivo: los sonidos son perceptibles solo para el individuo, se estima que el 99 % de los casos reportados pertenecen a este grupo.<sup>(4)</sup>

Según la American Tinnitus Association (ATA), el *tinnitus* grave representa, tras el dolor intenso y los trastornos del equilibrio, el tercer síntoma más incapacitante que puede sufrir el ser humano.<sup>(5)</sup> De acuerdo a una revisión sistemática, existe evidencia de la asociación entre el *tinnitus* y la hipertensión arterial, pero faltan estudios más

completos.<sup>(6)</sup> Este síntoma puede producirse por múltiples causas, entre ellas, el origen farmacológico.

Entre los fármacos que se asocian a la aparición de *tinnitus* se encuentran algunos antihipertensivos.<sup>(1,7,8)</sup>

Los fármacos antihipertensivos se pueden dividir en dos grandes grupos, los de primera línea y segunda línea. Los primeros se usan con mayor frecuencia en el manejo ambulatorio de la hipertensión arterial (HTA), e inclusive, también se utilizan en el manejo de falla cardíaca, cardiopatía isquémica y en pacientes con complicaciones renales por la misma hipertensión. En este grupo están los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI), los diuréticos, los antagonistas de los canales de calcio, los beta bloqueante y los alfa bloqueante. Entre los de segunda línea se encuentran los hipotensores de acción central y los vasodilatadores, fármacos que no se utilizan rutinariamente en el manejo ambulatorio de la hipertensión arterial.

Los antihipertensivos que se asocian a la aparición de *tinnitus* son principalmente los IECA y diuréticos, fármacos que forman parte del arsenal de primera línea que se emplea en el manejo ambulatorio de la hipertensión arterial.<sup>(1,7,8,9)</sup> Estos dos grupos de fármacos tienen algo en común y es la posibilidad de producir ototoxicidad, mecanismo que puede ser responsable de su relación con la aparición del *tinnitus*.

La causa del *tinnitus* en la mayoría de los casos no se conoce,<sup>(10)</sup> pero sí parece haber consenso de que se trata de una manifestación de plasticidad cerebral.<sup>(11)</sup> Se cree que ocurre una desinhibición cortical y subcortical, como consecuencias de una interferencia anormal y prolongada del proceso excitatorio-inhibitorio de los neurotransmisores de la vía auditiva aferente.<sup>(12)</sup> Se produce una excesiva liberación de glutamato<sup>(13)</sup> que, finalmente, conduce a una reorganización neuronal de la corteza auditiva primaria por fenómenos de neuroplasticidad, debido a una injuria del receptor periférico.<sup>(12,14)</sup> El ruido intenso y las sustancias ototóxicas pueden destruir las células ciliadas, o bien, pueden provocar la desconexión entre ellas y las neuronas aferentes.<sup>(15)</sup>

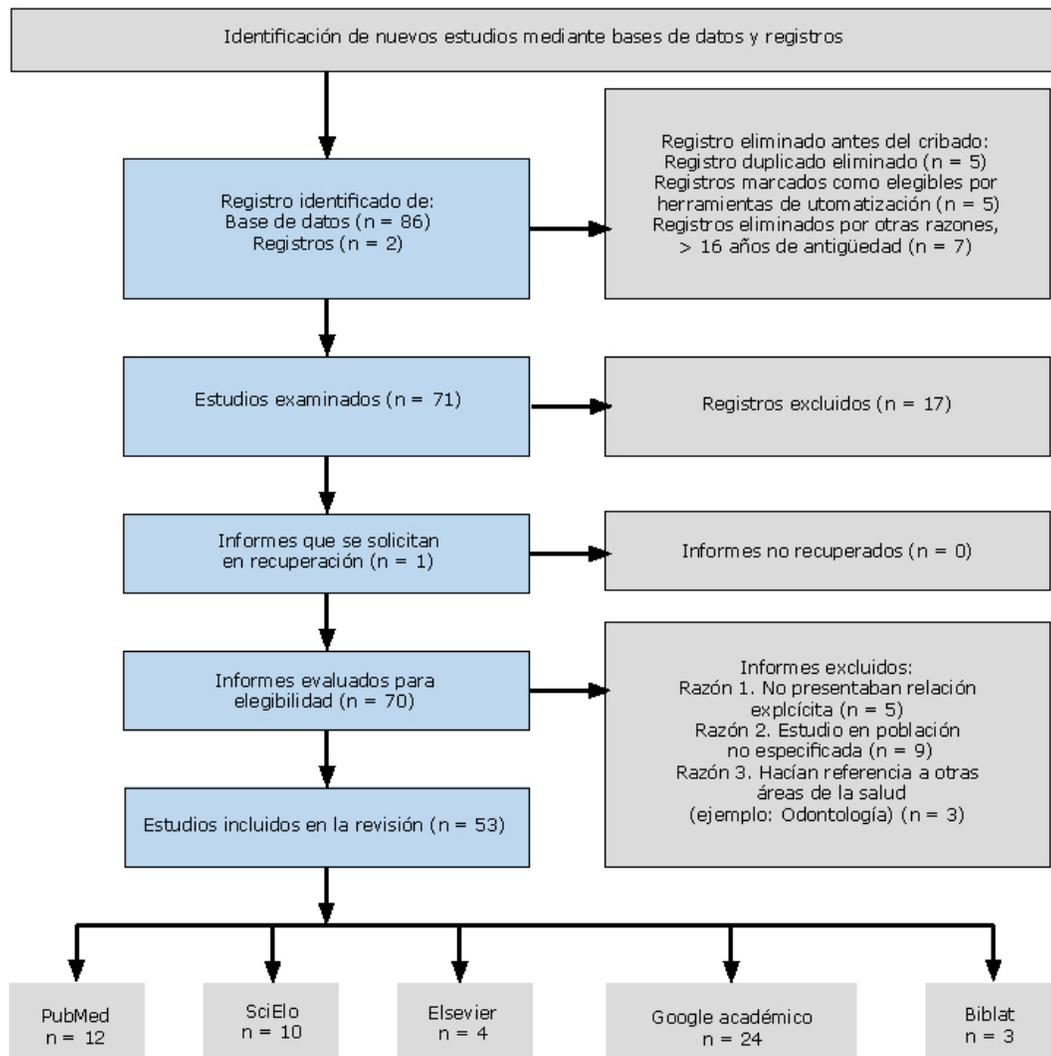
Resulta pertinente la claridad en la fisiopatología del *tinnitus*. Es necesario definir el mecanismo que usan los fármacos antihipertensivos con poder ototóxicos, si se tiene en cuenta que el objetivo de esta revisión es identificar los medicamentos antihipertensivos que provocan la aparición de *tinnitus* en el manejo ambulatorio de la hipertensión arterial.

## Métodos

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos publicados en los motores de búsqueda de Google Académico y PubMed. Se incluyeron artículos en inglés y español, estudios observacionales de casos y controles, investigación analítica experimental y no experimental. Inicialmente fueron elegibles 86 artículos, utilizando las DesC Y MeSH según el resumen, para un resultado final de 53 artículos que cumplieron la elegibilidad en la revisión al ser artículos que mostraban la relación del fármaco y el *tinnitus*. Se excluyeron artículos con más de 15 años de antigüedad (7), duplicidad (5), poblaciones no específicas (9), otras áreas de la salud (3).

## Flujograma PRISMA

De un total de 88 estudios identificados a partir de la estrategia de búsqueda, se eliminaron 5 duplicados, otros fueron experimentales, algunos hacían énfasis en tratamientos clínicos y fueron excluidos del análisis. Se eligieron 53 estudios que informaron la asociación entre hipertensión y *tinnitus* o que proporcionaron datos suficientes para el desarrollo de la revisión (fig. 1).



## Antihipertensivos con capacidad ototóxica

Los fármacos ototóxicos son aquellos que causan efectos lesivos sobre las estructuras vestibular y coclear del oído y también sobre el nervio acústico, pudiendo dar lugar a perturbaciones transitorias o definitivas de la función auditiva o vestibular.<sup>(16)</sup> Existen pocos trabajos con revisiones sobre la ototoxicidad en las bases de farmacovigilancia nacionales o internacionales. Existe diversos fármacos como los IECA y diuréticos que se asocian a los *tinnitus* (tabla 1).

**Tabla 1 - Antihipertensivos más frecuentes asociados a *tinnitus***

Antihipertensivos asociados a <i>tinnitus</i>		% frecuencia de aparición de <i>tinnitus</i>	Autor y año	Referencia
*IECA		16 % (n = 23)	Figueiredo R, et al. 2016.	(6)
Diuréticos tiazídicos		20,1 % (n = 29)		
Diuréticos del asa		100% (n=144 pacientes con hipoacusia)		
IECA	Enalapril	14 %	Lisbona M, et al 2020.	(16)
	Lisinopril	6 %		
Diuréticos		27,2 % (n =72/265)	Borghi C, et al. 2005.	(32)

\*IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Un estudio observacional retrospectivo sobre los registros de la base de datos, Farmacovigilancia española, Datos de Reacciones Adversas (FEDRA) durante un período de 33 años, destacó entre los antihipertensivos relacionados con *tinnitus* el enalapril y lisinopril, que son fármacos inhibidores de la IECA. También mencionó el predominio de *tinnitus* en las mujeres con un 64 %, y edad media de 55,8 años. En contraste, valorando el sexo, se observó que, en los casos notificados por *tinnitus*, estos eran más graves en hombres que en mujeres.<sup>(17)</sup> En la revisión de *Barbieri* predominó también el sexo femenino en reacciones ototóxicas con un 52 %, siendo el rango de edad más frecuente entre los 45 y 70 años.<sup>(18)</sup>

Existe una posible asociación entre el polimorfismo G460W de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), asociado previamente a la hipertensión con la fisiopatología del *tinnitus*.<sup>(19)</sup> El hallazgo de la ECA como un objetivo significativo fue sorprendente si se tiene en cuenta que, el sistema clásico renina-angiotensina es un sistema hormonal periférico diseñado para mediar en la regulación cardiovascular y del agua corporal, con la angiotensina II como su principal efector. Se podría proponer que las alteraciones de la regulación cardiovascular y del agua corporal relacionadas con la ECA podrían causar *tinnitus* pulsátil o no pulsátil a través de alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y los ruidos relacionados con el flujo.<sup>(20,21)</sup>

Los diuréticos son herramientas terapéuticas potentes y ampliamente prescritas.<sup>(22)</sup> Si se considera solo el costo de adquisición del medicamento, puede constituirse como la terapia más barata para el manejo de la hipertensión arterial.<sup>(23)</sup> Los diuréticos producen una acción tóxica directa o indirecta sobre las células ciliadas del oído interno, al elevar de forma transitoria las concentraciones de Na y K en la endolinfa por interferir en el transporte de estos iones. A causa de esta acción se puede desarrollar *tinnitus* e hipoacusia transitoria o permanente.<sup>(24)</sup> Los pacientes sufrirán daños en la cóclea, lo que afecta la calidad de su audición siendo habitualmente unilaterales y del 4 al 17 % bilaterales.<sup>(25)</sup> La regulación de la inhibición intracortical inducida por el daño coclear o a las vías auditivas muestran los fenómenos neuronales que desarrollan la sensación de sonido sin ningún estímulo externo.<sup>(26)</sup>

Entre los diuréticos de asa que mayor relación presentaron con *tinnitus* se destacaron la furosemida y ácido etacrínico.<sup>(27,6)</sup> En los pocos casos descritos de ototoxicidad asociada al uso de furosemida, esta se vio potenciada por la utilización de altas dosis administradas en cortos períodos de tiempo. La ototoxicidad aumentó cuando se alcanzó el gramo por día de furosemida y parece mayor cuando se utiliza en bolo, que en infusión.<sup>(28,29)</sup> Existen casos descritos de sordera irreversible con infusión temporal de 80 a 160 mg/h. Cuando aparecen alteraciones auditivas en un paciente bajo tratamiento se recomienda interrumpir la administración del medicamento, recuperando los niveles auditivos en las primeras 24 h. La prevención puede realizarse con una administración lenta y monitorización plasmática, manteniendo niveles (< 50 mcg/ml) y evitando su asociación con otros fármacos ototóxicos como los antibióticos aminoglucósidos.<sup>(29)</sup>

### **Interacciones entre antihipertensivos que aumentan el riesgo de *tinnitus***

Se evidenció en el trabajo de Pérez F que la asociación entre el captopril y la furosemida produjo un descenso abrupto de la presión arterial en un paciente con elevada actividad de renina plasmática, cuyos niveles de presión cayeron de 290/150 mmHg a 135/60 mmHg en menos de 10 min, al recibir 50 mg de captopril y furosemida

intravenosa.<sup>(30)</sup> Por lo que se consideró que la adición de un IECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, entre otros identificados) a la terapia con diuréticos causa hipotensión repentina lo que aumenta el riesgo para la aparición de *tinnitus* a corto o mediano plazo.

### **Antihipertensivos que disminuyen el riesgo de *tinnitus***

Por otra parte, la nimodipina (NMDP), un bloqueador de los canales de calcio, es un fármaco que está aprobado y se utiliza para tratar la hipertensión, haciendo parte del grupo de fármacos de primera línea.<sup>(31)</sup> Se sugirió como una contramedida eficaz para la disfunción laberíntica. También se demostró que previene la reducción del flujo sanguíneo coclear de diferentes orígenes y representa una opción terapéutica potencial para al menos algunos tipos de *tinnitus*. Esto se explica debido a que las corrientes tipo L juegan un papel en la entrada de calcio a las células sensoriales del oído interno.<sup>(32,33)</sup> Lo que resulta importante cuando hay una entrada excesiva de iones de calcio en las células sensoriales, como consecuencia del mal funcionamiento de L-VGCC (canales de calcio voltaje-dependientes tipo L), lo que causaría daño a la membrana y provocaría muerte celular si se supera la capacidad de amortiguación citoplasmática.<sup>(33)</sup>

### **Monitorización ambulatoria de la presión arterial**

Durante la monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) se pide a los pacientes que registren los tiempos de aparición y resolución del *tinnitus* utilizando un diario, también se les instruye para que presionen inmediatamente un "inicio" en el monitor cada vez que comiencen a experimentar *tinnitus* con el fin de definir la relación entre la aparición de acúfenos y los cambios súbitos en la presión arterial. De acuerdo con un estudio realizado en el Hospital "St. Orsola-Malpighi" en Bolonia, Italia, la prevalencia de *tinnitus* en pacientes hipertensos fue significativamente mayor en pacientes del sexo femenino y en aquellas con valores más bajos de presión

arterial sistólica en el consultorio y durante la MAPA. Además, el *tinnitus* prevaleció en los pacientes tratados con un diurético (27,2 %) en comparación con los tratados con ARA II (13,5 %).<sup>(34)</sup> En contraste, *Değirmenci H* y otros evidenciaron durante la MAPA que la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica nocturnas tenían una mayor presencia entre los pacientes con *tinnitus*.<sup>(35)</sup>

### Factores de riesgo

Existen algunos factores de riesgo que potencian la ototoxicidad en pacientes con hipertensión arterial. Uno de estos factores es la edad. Los pacientes de edad avanzada presentaron deterioro progresivo de la función laberíntica debido a los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, lo que causa consecuencias más severas.<sup>(36)</sup> Los adultos mayores (60-64 años de edad) presentaron un mayor número de reportes de alteraciones auditivas y vestibulares con un 15 % (n = 13), seguido de los adultos entre 55-59 años de edad con un 12 % (n = 11).<sup>(37)</sup> Esto guarda relación con la incidencia de enfermedades crónicas en ese grupo etario, lo que conllevan a un tratamiento farmacológico crónico, lo que generó la polifarmacia.

En cuanto a la genética, se identificó mutación en un gen mitocondrial (A155G) que predispone a la ototoxicidad, incluso, a dosis bajas.<sup>(38)</sup> Además, un estudio que utilizó el registro de gemelos suecos con una muestra de (N = 70186) del Consorcio TINNET demostró que existe una heredabilidad significativa entre los pacientes con acúfenos bilaterales.<sup>(39,40)</sup> Otro factor de riesgo son las comorbilidades preexistentes en cada individuo y que se encuentra asociada a la hipertensión arterial. De esta manera el *tinnitus* pulsátil puede aparecer por un aumento de la presión intracraneal,<sup>(41)</sup> insuficiencia renal, daño previo en el oído interno (audiograma alterado, exposición a ruido) o uso de medicamentos ototóxicos previos en tratamientos prolongados (más de 10 días) y en altas dosis.<sup>(42)</sup> (fig. 2)

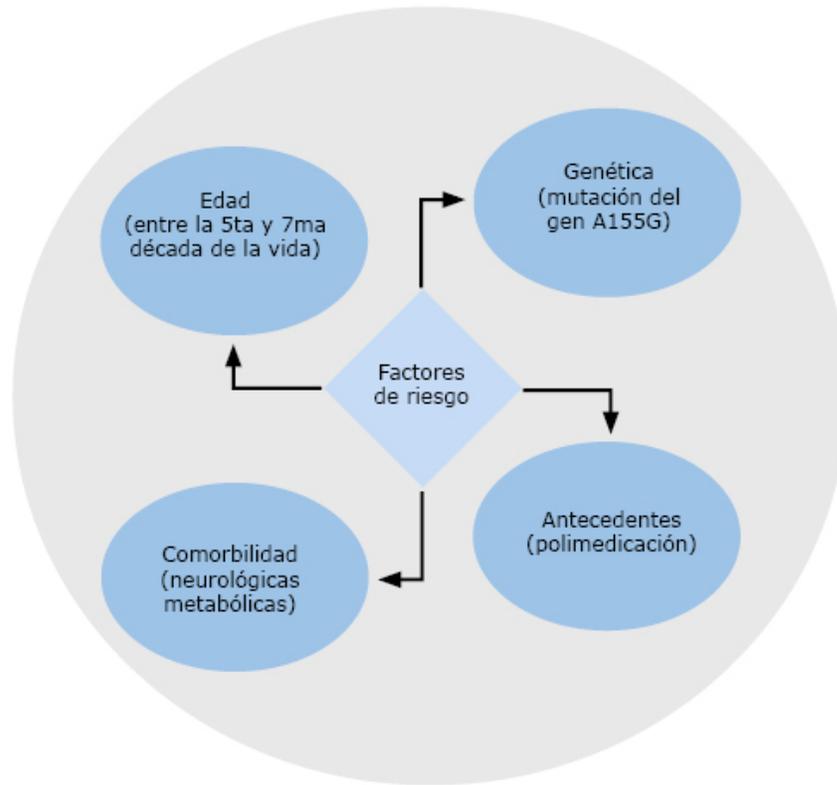


Fig. 2 - Factores de riesgos para *tinnitus* en pacientes con hipertensión arterial.

## Hallazgos en la literatura respecto *tinnitus* y la hipertensión arterial

El *tinnitus* afecta a una gran proporción de la población general y disminuye la calidad de vida y la eficiencia laboral. <sup>(43,44)</sup> La mayoría de los estudios de *tinnitus* en Europa occidental y EE. UU. han informado tasas de prevalencia entre el 10 % y el 15 % en la población adulta. <sup>(44)</sup> Esta prevalencia se ve aumentada con la edad en ambos sexos. <sup>(45)</sup>

En un estudio realizado en Colombia denominado “Diseño e implementación de un instrumento para la detección objetiva del *Tinnitus*”, se examinaron 20 pacientes con *tinnitus*, reportándose que el 60 % eran mujeres embarazadas, de las cuales el 83,3% sufría de hipertensión. <sup>(46)</sup> Es notable la alta presencia de hipertensión arterial en la

población estudiada, factor que se desarrolla de manera simultánea con el *tinnitus*. Los padecimientos previos pueden causar o precipitar *tinnitus* a un alto porcentaje de pacientes adultos mayores con hipertensión arterial, en los que el uso de medicamentos o la polimedición revela una alta relación entre *tinnitus* y la hipertensión arterial. <sup>(47)</sup>

Ramírez S realizó un estudio en pacientes hipertensos donde los medicamentos antihipertensivos más utilizados fueron la furosemida con un 31,91 % y el enalapril con un 25,53 %. Se menciona la aparición de *tinnitus* en pacientes que ingieren enalapril con diuréticos. <sup>(48)</sup> Un metaanálisis sugiere que la hipertensión podría ser un factor de riesgo de *tinnitus* que debe considerarse en su estrategia de prevención<sup>(49)</sup> (tabla 2).

**Tabla 2** - Presencia de *tinnitus* asociado a la hipertensión arterial o uso de medicamentos antihipertensivos

tipo de estudio	muestra	Hallazgos	autor y año	ref.
estudio observacional casos y controles	pacientes	edad promedio fue de 57,8 años para el grupo de hipertensos. 56 pacientes pudieron determinar la relación tanto de la HTA como del <i>tinnitus</i> , para ellos (75 %) la hipertensión arterial precedió al <i>tinnitus</i>	Moreno R, Cordero A, Penido 2015	5
investigación experimental	pacientes.	se comprobó que el 60 % eran mujeres afectadas con <i>tinnitus</i> , de las cuales el 83,3 % tenían hipertensión	Moreno H, Aldonate Cordero R. 2013	4
investigación analítica experimental	pacientes	edad promedio de edad fue de 69,53 años, el 61 % eran mujeres. Las características del <i>tinnitus</i> fueron: 76 % no pulsátil, 54 % continuo, bilateral 57 % tenía <i>tinnitus</i> intenso y el 26 % lo consideró leve. La comorbilidad se relacionaron con síntomas neurológicos e hipertensión	Moreno L, Ramos Cordero E.	5
investigación analítica experimental	pacientes	el 56 % eran mujeres y el 48 % hombres. El 56 % utilizaban 3 medicamentos y un 20 % con 4 medicamentos. Los antihipertensivos más utilizados, la furosemida 31,91% y enalapril 25,53 % evidencian aparición de <i>tinnitus</i> en pacientes que se asocia enalapril con diuréticos	Ramírez S, 2016	6

\*HTA: hipertensión arterial.

Se encontró un estudio con cierto interés en investigar las posibles correlaciones entre *tinnitus* y actividad farmacológica, en el que el subgrupo tratado con diuréticos presentó una mayor incidencia de *tinnitus* (27,2 %) en comparación con los subgrupos

en tratamiento con bloqueadores del ARAII (13,5 %) y alfa bloqueante (21,8 %). Se asoció la aparición de este síntoma con una disminución dramática de la presión arterial que podría relacionarse con el efecto pico del tratamiento farmacológico en el 11,9 % de los pacientes que presentaron *tinnitus*.<sup>(50)</sup> La hipertensión arterial es el desorden cardiovascular más frecuente en Colombia, con una prevalencia que oscila entre el 13 % y el 23 %.<sup>(51)</sup> Una investigación realizada en 6 ciudades colombianas evidenció durante el manejo ambulatorio, que el 54,8 % de los pacientes estudiados presentaron hipertensión no controlada, además señala que las razones por las cuales los pacientes no logran un adecuado control de su hipertensión son la no adherencia y el empleo de dosis inadecuadas,<sup>(52)</sup> este es un motivo muy frecuente de consulta en otorrinolaringología y representa un reto diagnóstico para el clínico.

Un estudio que buscaba determinar los orígenes de la otalgia referida menciona que aproximadamente el 85 % de los pacientes referirán, además, de otalgia y *tinnitus* como síntoma principal de consulta.<sup>(53)</sup>

Se concluye que el uso de IECA, diuréticos y la interacción entre ellos aumenta el riesgo de desarrollar *tinnitus*. Este riesgo es particularmente mayor en pacientes de edad avanzada entre la quinta y séptima década de la vida, esta hipótesis debe evaluarse en estudios posteriores. La evaluación médica de los pacientes con *tinnitus* debe ser exhaustiva, priorizando la búsqueda de antecedentes farmacológicos y de comorbilidades, permitiendo de esta manera actuar de forma oportuna sobre el desencadenante de este inquietante síntoma.

## Referencias bibliográficas

1. Hernández-Cordero M, Hernández-Montero G. Tinnitus: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. Rev. Otorrinolaringol. Cir. de Cabeza Cuello. 2020;4(2). Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/154>

2. Peña M Alejandro. Bases fisiopatológicas del tratamiento del tinnitus neurosensorial: Rol del sistema auditivo eferente. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2008;68(1):49-58. DOI: [10.4067/S0718-48162008000100008](https://doi.org/10.4067/S0718-48162008000100008)
3. Donoso R, Wimmer J, Leiva A, Breinbauer H, Délano P. Tinnitus: Una patología cerebral. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2019 [acceso 17/02/2023];79(1):125-36. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-48162019000100125&script=sci\\_arttext&tlng=p](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-48162019000100125&script=sci_arttext&tlng=p)
4. Curet C, Roitman D. Tinnitus, Evaluación y Manejo. Rev. Médica Clínica Las Condes. 2016;27(6):848-62. DOI: [10.1016/j.rmclc.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.11.017)
5. Villeneuve A, Lisan Q, Pouchot J, Bonfils P. Manifestaciones otorrinolaringológicas de las enfermedades sistémicas. EMC-Otorrinolaringología. 2019;48(2):1-10. [https://doi.org/10.1016/S1632-3475\(19\)41983-8](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(19)41983-8)
6. Figueiredo R, Azevedo A, Penido N. Acúfenos e hipertensión arterial: una revisión sistemática. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272(11):3089-94. DOI: [10.1007.00405-014-3277](https://doi.org/10.1007/00405-014-3277)
7. Ayala A, Elizabeth M. Factores asociados al incumplimiento terapéutico en pacientes hipertensos. 2017 [acceso 18/03/2022]; Disponible en: [http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/xmlui/handle/DGB\\_UMICH/4274](http://bibliotecavirtual.dgb.umich.mx:8083/xmlui/handle/DGB_UMICH/4274)
8. Osoria G, Antonio C. Asociación de tinnitus con hipertensión arterial. Universidad Autónoma de Nuevo León; 2018 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/19115>
9. Lozano Silva M, Mora Melo MI, Oviedo Oviedo K. Tratamiento del tinnitus en audiología: una revisión sistemática. Bogotá, Colombia: Ibero; 2017 [acceso 18/03/2022]; Disponible en: <https://repositorio.iberro.edu.co/handle/001/383>
10. Rojas E, Pabón G. Relación de la microaudiometría (audiometría de alta resolución) y el tinnitograma en los pacientes con tinnitus. Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello 48.4. Bogotá, Colombia; 2020:296-302. DOI: [10.37076/acorl.v48i4.527](https://doi.org/10.37076/acorl.v48i4.527)

11. Bonilla E, Garza S, Jiménez D. Protocolo de intervención de Tinnitus en población adulta. Tesis de grado. Corporación Universitaria Iberoamericana. 2016 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <https://repositorio.ibero.edu.co/server/api/core/bitstreams/4035f72a-0898-4b51-9878-d416dc4882f7/content>
12. Cordero M, Hernández G. Tinnitus: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. 2020;4(2). Disponible en: <http://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/154/250>
13. Herráiz C. Mecanismos fisiopatológicos en la génesis y cronificación del acúfeno. Acta Otorrinolaringol Esp. 2005 [acceso 18/03/2022];56(8):335-42. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-040703>
14. Cobo P. A multidisciplinary approach to tinnitus. loquens. 2018 [acceso 18/03/2022];5(2):e051. DOI: [10.3989/loquens.2018.051](https://doi.org/10.3989/loquens.2018.051)
15. Gamboa C, Soto E, Vega R. Tinnitus: el ruido fantasma. Elementos. 2018 [acceso 18/03/2022];110:17-21. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/elementos-puebla-pue/articulo/tinnitus-el-ruido-fantasma>
16. Broto P, Brumós G. Acúfenos y fármacos. Barcelona, España; Asociación de persona afectadas por Tinnitus: 2018 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <http://www.atinneus.com/media/imagenes/QUE%20ES%20EL%20TINNITUS/PREVENCIÓN/ACuFENOS%20Y%20FarRMACOS%202014.pdf>
17. Lisbona MP, Lanuza J, Navarro MC, Esteban O, Fernández O, Fernández R, et al. Análisis de las notificaciones de ototoxicidad, con sintomatología de acúfenos, en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Rev. Esp. Salud Pública. 2020 [acceso 18/03/2022];94:0-0. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-200474>
18. Barbieri MA, Cicala G, Cutroneo PM, et al. Ototoxic Adverse Drug Reactions: A Disproportionality Analysis Using the Italian Spontaneous Reporting Database. Front Pharmacol. 2019;10:1161. DOI: [10.3389/fphar.2019.01161](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01161)
19. Yuce S, Sancakdar E, Bağcı G, Koc S, Kurtulgan H, Bağcı B, et al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I/D and Alpha-Adducin (ADD1) G460W Gene Polymorphisms in Turkish

- Patients with Severe Chronic Tinnitus. *J Int Adv Otol.* 2016;12(1):77-81.  
<http://dx.doi.org/10.5152/iao.2016.1732>
20. Elgoyhen AB, Langguth B, Nowak W, Schecklmann M, de Ridder D, Vanneste S. Identifying Tinnitus-Related Genes Based on a Side-Effect Network Analysis. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2014;3(1):e97. DOI: [10.1038/psp.2013.75](https://doi.org/10.1038/psp.2013.75)
21. Ricci, Lara, Macarena Karle. Tinnitus pulsátil: Caso clínico y revisión de la literatura. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.* 2018;78(3):300-304. DOI: [10.4067/s0717-75262018000300300](https://doi.org/10.4067/s0717-75262018000300300)
22. Cruz J. Fármacos diuréticos: alteraciones metabólicas y cardiovasculares en el adulto mayor. *Med. interna de Méx.* 2018;34(4):566-73. [10.24245/mim.v34i4.1684](https://doi.org/10.24245/mim.v34i4.1684)
23. Lema J. Terapia antihipertensiva. Aspectos económicos. *Rev Med Hered. Lima.* 2009 [acceso 18/03/2022];7(3). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X1996000300007](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1996000300007)
24. López J. Complicaciones que genera el ruido de la ambulancia durante el traslado del paciente hipertenso. Diss. 2021 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <http://dspace.americancollege.edu.ec:8080/repositorio/handle/123456789/228>
25. Martínez R, García J, Bellido J, Palou J, Gómez JJ, Villavicencio H. Diuréticos del asa y ototoxicidad. *Actas Urol Esp.* 2007 [acceso 18/03/2022];31(10):1189-92. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062007001000016&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062007001000016&lng=es).
26. Eggermont J, Roberts L. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 2014;27(11):676-82. DOI: [10.1016/j.tins.2004.08.010](https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.010)
27. Mercado M, Víctor, Burgos S, Rodolfo, Muñoz V. Ototoxicidad por medicamentos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuella.* 2007;67(2):167-77. DOI: [10.4067/S0718-48162007000200013](https://doi.org/10.4067/S0718-48162007000200013)
28. Laverde CA. Guía de práctica clínica uso de diuréticos en la prevención y manejo de falla renal aguda en paciente crítico. Tesis de grado. 2013. [acceso 18/03/2022]. Disponible en:

<https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/11306/LaverdeRodriguezCarlosArturo2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

29. Dauman R, Dulon D. Ototoxicidad medicamentosa. EMC. 2000;29(1):1-12. DOI: [10.1016/S1632-3475\(00\)71950-3](https://doi.org/10.1016/S1632-3475(00)71950-3)
30. Pérez Acuña Frank. Interacciones de drogas anti-hipertensivas. Rev. latinoam. Hipertens. 2008 [acceso 18/03/2022];3(2):39-54. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S185645502008000200003&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S185645502008000200003&lng=es).
31. Lin RJ, Klein M, Rosen CA. Nimodipine improves vocal fold and facial motion recovery after injury: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019;129(4):943-951. DOI: [10.1002/lary.27530](https://doi.org/10.1002/lary.27530)
32. Rangel M. Papel funcional de la corriente de calcio activada a bajos voltajes (LVA) en neuronas aferentes vestibulares. Tesis de grado. Universidad Autónoma de Puebla, México;2015 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/6243>
33. Monzani D, Genovese E, Pini L, Berardino F, Alicandri M, Galeazzi G, et al. Nimodipine in otolaryngology: from past evidence to clinical perspectives. ACTA otorhinolaryngologica itálica. 2015 [acceso 18/03/2022];35(3):135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510937/>
34. Borghi C, Brandolini C, Prandin MG, Dormi A, Modugno GC, Pirodda A. Prevalencia de tinnitus en pacientes con hipertensión y el impacto de diferentes fármacos antihipertensivos en la incidencia de tinnitus: un estudio observacional prospectivo, simple ciego. Curr Ther Res Clin Exp. 2005;66(5): 420-32. DOI: [10.1016 / j.curtheres.2005.10.001](https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2005.10.001)
35. Değirmenci H, Bakırcı EM, Salcan İ, Demirelli S, Duman H, Ceyhun G, et al. Determination of correlation among heart rate variability, left atrium global strain, and nighttime blood pressure among patients with tinnitus. Med Sci Monit. 2014;20:1714-9. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890949>

36. Cruz JE. Manejo de la hipertensión arterial en el adulto mayor. Med. interna Méx. 2019 [acceso 17/02/2022];35(4):515-24. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-48662019000400515](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000400515)
37. Díaz P, Alejandra M. Estudio de casos de alteraciones auditivas y vestibulares con fármacos reportados en Bogotá D. C. 2008-2018. Tesis de grado. Bogotá : Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; 2019 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1384>
38. Quintero J, Hernández M, de León Norma, Meléndez L. Ototoxicidad y factores predisponentes. Revista Cubana de Pediatría. 2018 [acceso 18/03/2022];90(1):111-31. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312018000100011&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312018000100011&lng=es&tlng=es).
39. Maas IL, Brüggemann P, Requena T, Maas IL, Bulla J, Edval NK, *et al.* Genetic susceptibility to bilateral tinnitus in a Swedish twin cohort. Genet Med. 2017;19(9):1007-1012. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.4>
40. Lopez-Escamez JA, Role of inheritance in tinnitus: it is time to search the genome. Actual Medica. 2017;102(801):88-92. DOI: [10.15568/am.2017.801.re01](https://doi.org/10.15568/am.2017.801.re01)
41. Nieva J. Evaluación en la calidad de vida de pacientes con acufeno en la consulta de otorrinolaringología del Hospital de Especialidades de Puebla. 2019. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/11357>
42. Questionnaire Study of Tinnitus Awareness and Impact in a Population of Adult Cochlear Implant Users. Ear Hear. 2019;40(1):135-42. DOI: [10.1097/AUD.0000000000000601](https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000601)
43. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet. 2013;382(9904):1600-1607. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)60142-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60142-7)
44. Valdiviezo AJ, Valdiviezo AE, Sánchez H. Trastornos cocleares y su relación con enfermedades cardiometabólicas. Rev. Latinoamericana de Hipertensión. 2018 [acceso 18/03/2022];13(1):23-28. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263333005/>

45. Robles H, Aldonate J, Vergara R. Equipo biomédico instrumento para la detección objetiva del Tinnitus en pacientes con esta afección. Medellín, Colombia; 2013 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: [https://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/CISCI\\_2013/PapersPdf/CA230NI.pdf](https://www.iiis.org/CDs2013/CD2013SCI/CISCI_2013/PapersPdf/CA230NI.pdf)
46. Ferreira L, Ramos A, Mendes E. Caracterização do zumbido em idosos e de possíveis transtornos relacionados. 2009;75(2): 245-248. DOI: [10.1590/S0034-72992009000200015](https://doi.org/10.1590/S0034-72992009000200015)
47. Ramírez S. Problemas relacionados a medicamentos en pacientes hipertensos del Hospital Hipólito Unanue de Tacna-2016 [Tesis de grado]. Perú; 2019 [acceso 18/03/2022]. Disponible en: [http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/3902/1706\\_2019\\_ramirez\\_a\\_paza\\_sy\\_fac\\_s\\_farmacia\\_y\\_bioquimica.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.unjbg.edu.pe/bitstream/handle/UNJBG/3902/1706_2019_ramirez_a_paza_sy_fac_s_farmacia_y_bioquimica.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
48. Yang P, Ma W, Zheng Y, Yang H, Lin H. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Association between Hypertension and Tinnitus. *Int J Hypertens*. 2015: 583493. DOI: [10.1155/2015/583493](https://doi.org/10.1155/2015/583493)
49. Pirodda A. Antihypertensive Drug and Inner Ear Perfusion: An Otologist's Point of View. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2009;2(2):44-8. DOI: <https://doi.org/10.3390/ph2020044>
50. Aristizábal D, García E, McEwen J, Caulfield M, Méndez J, Medina E, et al. Bases genéticas de la hipertensión arterial esencial en Colombia: avances en nueve años de estudio. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016 [acceso 18/03/2022];12(6). Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332006000200004](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332006000200004)
51. Isaza CA, Moncada JC, Mesa G, Osorio FJ. Efectividad del tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes colombianos. *Biomédica*. 2004;24(3):273-81. DOI: <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n4.52217>
52. Salazar C, Vicencio D, Fernández L. Secondary or referred otalgia, what clinicians should know. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2020 [acceso 17/02/2022];80(4):531-539. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-48162020000400531&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-48162020000400531&script=sci_arttext&tlng=en)

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.