UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Efecto del biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca de un grupo de voluntarios con tinnitus en Bogotá.

Saida Melisa Carmona Cortés

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Fisiología
Bogotá, Colombia
2019

Efecto del biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca de un grupo de voluntarios con tinnitus en Bogotá.

Saida Melisa Carmona Cortés

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Fisiología

Director:

Magister Juan Carlos Lizarazo

Línea de Investigación:

Usos de los campos electromagnéticos en la salud y calidad de vida.

Grupo de Investigación:

Electromagnetismo, salud y calidad de vida.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Bogotá, Colombia

2019

“Debemos también dejar de considerar a los pacientes como meras réplicas de un caso modelo y prestarles una atención personalizada, una atención que tenga en cuenta su evolución y sus reacciones y tendencias individuales. Si obramos de este modo y, en vez de tratar al paciente como si fuera un títere, consideramos que es nuestro igual y colabora con nosotros en la exploración de su enfermedad, podremos hallar tratamientos específicos para su caso y emplear con él tácticas que puedan ser modificadas según sea necesario”.

Oliver Sacks, 1973

A Luisa María Carmona, mi hermana y mi ejemplo siempre.

Agradecimientos

A mi Alma Mater, la Universidad Nacional de Colombia, por cambiarme la vida.

A mi mamá, mi papá y mis hermanas, impulso tantas veces para continuar.

A Miller Castañeda, por ser el cómplice de esta causa y hacerle trampas al sol.

A Eder Barón, el hermano que la UN me brindó. A Natalia Aguirre, en la distancia. A mis invaluables compañeros Fonoaudiólogos-Fisiólogos Fernando Delprado y Diana Moscoso. A Cristian González, más que el Estadístico, un amigo.

A los voluntarios que participaron en esta investigación, son la justificación y motivo de este esfuerzo.

A Audiocom IPS, a Diana Garzón, Yeimy Fonseca, Ángela Sierra y Leidy Buitrago, por permitir que esas noches de trabajo fueran mucho más amenas.

A Rocío González y al Profesor Miguel Eduardo Martínez, porque fue su ejemplo más que cualquier clase lo que realmente me hizo apasionarme por la Fisiología y su amabilidad el bálsamo ante el cansancio.

Resumen

Antecedentes: El tinnitus es un síntoma común definido como una sensación de sonido que se produce en ausencia de cualquier fuente acústica externa. Los modelos fisiopatológicos actuales relacionan la aparición y el mantenimiento del tinnitus con el estrés. Hay evidencia que el biofeedback de la variabilidad de la frecuencia cardíaca es un tratamiento en el manejo del estrés, postulándose el fortalecimiento de la homeostasis en el barorreceptor como el mecanismo que lo produce. **Objetivo:** Identificar el efecto de la realización de una tarea de biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en 10 mujeres y 10 hombres con tinnitus permanente. **Método:** Se realizó un estudio tipo pretest – postest, realizando una medición de la variabilidad de la frecuencia cardiaca antes y después de realizar una tarea de biofeedback. **Resultados:** En ambos sexos se encontró un cambio significativo en las variables del dominio de la frecuencia, mientras que solo en los hombres se registraron modificaciones en SDNN, SD2 y correlaciones significativas entre la edad, la evolución del tinnitus y los índices HF y LF/HF antes de la intervención. En los dos grupos se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el reporte de la Escala Visual Análoga antes y después de la sesión con biofeedback. **Conclusiones:** Estos hallazgos pueden indicar que el biofeedback de la VFC, incluso si se aplica durante una sola sesión de corta duración, disminuye el estrés fisiológico y la molestia de los pacientes con tinnitus, sin embargo deben realizarse estudios de mayor alcance.

Palabras clave: Tinnitus, Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, Biofeedback, Inventario de Discapacidad por el Tinnitus, Escala Visual Análoga.

Abstract

Background: Tinnitus is a common symptom defined as a sensation of sound that occurs in the absence of an external acoustic source. Current pathophysiological models relate the onset and maintenance of tinnitus to stress. There is evidence that biofeedback of heart rate variability is a treatment in stress management, postulating the strengthening of homeostasis in the baroreceptor as the mechanism that produces it. **Objective**: To identify the effect of performing a biofeedback task on heart rate variability in 10 women and 10 men with permanent tinnitus. **Methods:** A pre-test/post-test type study was carried out, measuring heart rate variability before and after performing a biofeedback task. **Results:** In both sexes, there was a significant change in the frequency domain variables, while only in men there were modifications in SDNN, SD2 and significant correlations between age, tinnitus evolution and HF and LF/HF indices before the intervention. In both groups, a statistically significant difference was found in the report of the Analog Visual Scale before and after the biofeedback session. **Conclusions**: These findings may indicate that CFV biofeedback, even if applied during a single short session, decreases physiological stress and discomfort in tinnitus patients, but more extensive studies are needed.

Keywords: Tinnitus, Heart Rate Variability, Biofeedback, Tinnitus Handicap Inventory, Visual Analog Scale.

Contenido

Pág.

Resumen…… **IX**

Lista de figuras…… **XII**

Lista de tablas……. **XIII**

Lista de Símbolos y abreviaturas…….. **XIV**

Introducción…… **1**

1. Marco Teórico **17**
1.1 Tinnitus 17
1.2 Estrés 21
1.3 Estrés asociado a tinnitus 23
1.4 Escalas de autopercepción 25
1.5 Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca 28
1.5.1 Respiración diafragmática 29
1.5.2 Sistema barorreflejo 30
1.5.3 Medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca 32
1.6 Biofeedback 34
1.6.1 Biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca 35

2. Definición y planteamiento del problema **39**

3. Objetivos de investigación **42**
3.1 Objetivo general 42
3.2 Objetivos específicos 42

4. Metodología **43**
4.1 Diseño del estudio 43
4.2 Población 43
4.3 Criterios de inclusión y exclusión 43
4.3.1 Criterios de inclusión 43
4.3.2 Criterios de exclusión 43
4.4 Equipos 44

4.5 Procedimiento 45
4.6 Análisis de los datos 48
4.7 Variables 49
4.8 Análisis estadístico 51

5. Consideraciones éticas 53
5.1 Calificación de riesgo inherente a la investigación. 53

6. Resultados 55
6.1 Tarea de biofeedback de la VFC 55
6.2 Medidas descriptivas 56
6.3 Resultados de la VFC antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC 58
6.4 Correlación con los datos de la escala THI 64
6.5 Análisis de la Escala Visual Análoga antes y después de la intervención. 67

7. Discusión 69
7.1 Sexo y VFC 69
7.2 Edad y VFC 70
7.3 Evolución del tinnitus y VFC 70
7.4 Diferencias en la VFC antes y después de la tarea de biofeedback 71
7.5 Otras correlaciones 73

8. Conclusiones 74

9. Bibliografía 76

10. Anexos 96

Lista de figuras

Pág.

Figura 1-1: Reacciones de frecuencia cardíaca y presión arterial a los estímulos. 31
Figura 1-2: FC y las oscilaciones de la PA provocadas por el estímulo de la respiración. 36
Figura 4-1: Parámetros de análisis software LabChart. 49
Figura 6-1: Registro en reposo. 55
Figura 6-2: Registro durante el biofeedback de la VFC. 56
Figura 6-3: Media del intervalo RR en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC..... 58
Figura 6-4: Frecuencia cardiaca en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC..... 59
Figura 6-5: SDNN en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 59
Figura 6-6: RMSSD en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 60
Figura 6-7: NN50 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 60
Figura 6-8: LF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 61
Figura 6-9: HF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 61
Figura 6-10: LF/HF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 62
Figura 6-11: SD1 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 62
Figura 6-12: SD2 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC. 63
Figura 6-13: Resultados de la EVA en mujeres. 67
Figura 6-14: Resultados de la EVA en hombres. 68

Lista de tablas

Pág.

Tabla 1-1: Grados de incapacidad de acuerdo a puntuación del THI.....27
Tabla 1-2: Resumen estadístico de cada subescala y del total, incluyendo media, mediana, desviación estándar e índice alfa de Cronbach (eliminando cada subescala) en el THI adaptado al español. 27
Tabla 1-3: Medidas en el dominio del tiempo de la VFC.....32
Tabla 1-4: Medidas en el dominio de la frecuencia de la VFC. 33
Tabla 1-5: Medidas no lineales de la VFC. 34
Tabla 4-1: Tabla de variables 49
Tabla 6-1: Respuestas de la VFC en mujeres. 57
Tabla 6-2: Respuestas de la VFC en hombres. 57
Tabla 6-3: Diferencias entre los grupos antes y después de realizar la intervención con biofeedback de la VFC.....63
Tabla 6-4: Correlación de la VFC y el THI antes y después de la intervención con biofeedback en mujeres. 64
Tabla 6-5: Correlación de la VFC y el THI antes y después de la intervención con biofeedback en hombres.....65
Tabla 6-6: Correlación entre la edad y otras variables en mujeres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC. 65
Tabla 6-7: Correlación entre la edad y otras variables en hombres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC. 66
Tabla 6-8: Correlación entre la evolución del tinnitus y otras variables en mujeres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC. 66
Tabla 6-9: Correlación entre la evolución del tinnitus y otras variables en hombres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC. 67

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ASR	Arritmia Sinusal Respiratoria
ECV	Evento Cerebro Vascular
EVA	Escala Visual Análoga
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FC	Frecuencia Cardiaca
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
HPA	Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PA	Presión Arterial
RP	Resistencia Periférica
SCV	Sistema Cardiovascular
SMD	Diferencia estandarizada de medias
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNS	Sistema Nervioso Simpático
THI	Inventario de Discapacidad por el Tinnitus
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

Introducción

La evaluación y manejo de los pacientes con tinnitus constituye un reto para los sistemas de salud y para la sociedad, donde se reconoce como un problema de salud pública que tiene un impacto económico importante[1]. Es experimentado por aproximadamente el 10-20% de la población[2] y si bien no es una enfermedad y sólo se evidencia cuando la persona lo refiere, genera una dificultad importante en aproximadamente un cuarto de esta población. Su impacto es amplio y heterogéneo entre los individuos, quienes reportan problemas para conciliar el sueño, la necesidad de evitar situaciones ruidosas, dificultades auditivas, problemas para concentrarse y pueden llegar a experimentar desesperación, frustración, irritación, depresión, temor y preocupación[3].

Está en aumento el número de publicaciones que sustentan la relación entre estrés emocional y el tinnitus, donde se propone que el mantenimiento del tinnitus crónico se debe a un círculo vicioso de hipervigilancia que se produce cuando el sonido fantasma se asocia con la ansiedad y la hiperactividad del sistema límbico[4]

A pesar de la evidente necesidad de generar protocolos de manejo e intervención para esta población, de acuerdo a Hall et al[5] hay muy pocas pautas de práctica en el Reino Unido, y en otros países la atención que se brinda a pacientes con tinnitus no se realiza de manera estandarizada. Estos hallazgos se replican en la realidad colombiana, donde los usuarios que refieren tinnitus a menudo no cuentan con la atención en salud específica para su motivo de consulta.

Esta investigación usó la técnica biofeedback de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en pacientes con tinnitus crónico, para explorar la pertinencia de su aplicación como una intervención sencilla que permite abordar el tinnitus desde sus consecuencias fisiológicas relacionadas con el estrés.

1. Marco Teórico

1.1 Tinnitus

Se denomina tinnitus a la sensación de sonido en los oídos o en la cabeza, que no puede ser atribuida a una fuente sonora externa, por lo que se considera que es causado por una actividad bioeléctrica, biomecánica o bioquímica anormal en el oído interno y/o el sistema nervioso central[6,7]. Pero es además, un fenómeno psico-sensorial experimentado en la corteza auditiva, es decir, más allá del modelo un fisiopatológico que explique su etiología, el tinnitus es analizado, interpretado y procesado en el Sistema Nervioso Central (SNC)[8,9]. La caracterización molecular del tinnitus actual enfatiza en los eventos importantes que ocurren en el órgano periférico y cómo estos cambios afectarán la actividad de la red en los centros superiores[10]. Se considera un síntoma y por sí mismo no representa un diagnóstico.

El estado actual del conocimiento con respecto a la etiología y la patogénesis del tinnitus sugiere que su origen, a menudo se basa en un proceso fisiopatológico primario en el oído[11]. Con la pérdida auditiva simultánea, el tinnitus se equipara a menudo en la frecuencia donde se registra mayor pérdida auditiva[12,13]. Sin embargo, el daño del oído interno no se registra en todos los audiogramas de pacientes con tinnitus[14,15]. Se cree que se afectan los mecanismos de retroalimentación central altamente sensibles, que luego contribuyen a la percepción del tinnitus[16].

Neurofisiológicamente, en el área de la vía auditiva central, después del daño coclear se pueden encontrar cambios en la velocidad de disparo neuronal, la sincronía neuronal y

los cambios en la organización tonotópica[17,18,19], pudiéndose reflejar procesos de neuroplasticidad[20,21]. Además, los pacientes con tinnitus crónico exhiben cambios funcionales no solo en las estructuras auditivas, sino también en las áreas límbica, parietal y frontal[22].

El mecanismo propuesto por Sahley et al. (2001)[23] está descrito de la siguiente manera: El haz eferente olivococlear lateral de los axones contiene en sus terminales neuromoduladores endógenos de dinorfina que se encuentran a nivel presináptico. Este haz hace sinapsis con las dendritas auditivas aferentes cocleares Tipo I de las células ciliadas internas. Los receptores Kappa-opioide y NMDA (N-Metil-D-Aspartato) se encuentran en los sitios de unión, por lo que es probable que por el estrés simpático vehiculizado través del Locus Coeruleus de la protuberancia, se desencadene la liberación de dinorfina presináptica, induciendo una estimulación que potencia los efectos excitatorios del neurotransmisor glutamato en los receptores NMDA. Como resultado se genera un tinnitus neural en las fibras auditivas Tipo I.

Entre las diferentes etiologías, la deaferenciación sensorial es una de las más aceptadas como explicación a los casos frecuentes de tinnitus[24,25]. La teoría afirma que al no tener estímulo sensorial de entrada, se crea una disparidad entre la información aferente y la información eferente relacionada a la entrada sensorial, produciendo un error de predicción y una incertidumbre sensorial[26]. Esta incertidumbre sensorial crea una meta relacionada a la dirección hacia donde se encuentra el estímulo de entrada perdido[27]. Esta pérdida del estímulo de entrada es por tanto “completada”, generando una solución al error de predicción Bayesiano[28]. Investigaciones como la de Dehaene et al., (2006)[29] demuestran que una sensación únicamente se convierte en percepción cuando es traída a la conciencia del sujeto.

Psicofisiologicamente, se genera un proceso específico de aprendizaje llamado sensibilización cognitiva que participa en el nivel cognoscitivo de percepción en el cerebro[30]. En el área de las vías auditivas centrales, cambios en la tasa de disparo, en la sincronía auditiva y en la organización tonotópica pueden encontrase posterior a un daño auditivo[31], estos cambios pueden reflejar procesos de neuroplasticidad[32]. Los pacientes con tinnitus muestran cambios funcionales no solamente en estructuras auditivas, sino también en áreas parietales, límbicas y frontales[33,34].

El tinnitus es una queja común. En un estudio realizado por Oiticica & Bittar (2014)[35] en la ciudad de Sao Pablo (Brasil), se encontró que afectaba a aproximadamente el 22% de la población estudiada. Por su parte, un estudio británico de vigilancia, en una población de 4.7 millones de habitantes, reportó una incidencia de 5.4 casos nuevos/10,000 habitantes[36]. El 85% de las enfermedades otológicas se acompañan de tinnitus. Según un estudio clásico llevado a cabo por Davis et al (1992)[37], para esa época, el 35% de la población en los países industrializados había padecido tinnitus de algún tipo[38], un 5% de modo moderado y en un 1%, de manera intensa. La prevalencia pediátrica es más difícil de valorar, estimándose presente en el 25% de niños con hipoacusia[39].

Se clasifica en tinnitus objetivo (un evaluador puede oír el tinnitus del paciente) y subjetivo (únicamente el paciente puede escuchar su tinnitus)[40]. Este último tipo de tinnitus es el más común y dada la naturaleza subjetiva, su cuantificación se basa en el reporte del usuario, constituyéndose así los cuestionarios de incapacidad, las fuentes de información más frecuentes[41].

Se han investigado diversas alternativas terapéuticas para el manejo y eliminación del tinnitus, con resultados variables, que a continuación se mencionan:

- Consejería: Su efectividad como tratamiento único no ha sido evaluada[42].

- Terapia acústica: Los estudios realizados presentan baja calidad, las modalidades de la terapia son múltiples y por tanto la evidencia es débil[43].

- Terapia de columna cervical: Aunque ha demostrado beneficio, no se encuentran estudios longitudinales con controles[44].

- Terapia dental funcional u ortodoncia: Usada cuando el tinnitus está asociado a disfunciones temporo-mandibulares. Este tipo de intervención ha demostrado mejoría en los grupos que cumplen con una indicación dental por alteraciones funcionales, pero debe evaluarse caso por caso[45].

- Autoayuda: Ha demostrado mejorar la incapacidad percibida por el tinnitus, pero su beneficio definitivo no ha sido evaluado[46].

- Farmacoterapia: Diferentes medicamentos con diversos mecanismos de acción han sido estudiados, pero no se ha encontrado uno para el tratamiento del tinnitus crónico, aunque si para el tratamiento de comorbilidades como la depresión. Ni la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ni la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) tienen aprobación de ningún medicamento para el tratamiento del tinnitus.

Se han investigado medicamentos como el Ginkgo biloba[47,48,49] los corticosteroides[50,51,52], antagonistas del glutamato como el neramexane[53], el acamprosato[54,55], el caroverina[56,57]; y otros medicamentos como antidepresivos[58], melatonina[59,60], pramipexol[61], alprazolam[62], sulpirida and melatonina[63], sertralina[64], botox A[65], y nortriptilina[66]. No se ha encontrado evidencia suficientemente fuerte para apoyar la administración de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes con tinnitus.

Las investigaciones con medicamentos como piribedil[67], vardenafilp[68], trazodona[69], atorvastatina[70], gabapentina[71,72], paroxetina[73,74], lamotrigina[75], anticonvulsantes[76], ciclandelato[77], baclofeno[78], zinc[79], nicotinamida[80], and tocainida[81] han demostrado resultados negativos e investigaciones con medicamentos como amitriptilina[82], carbamacepina[83], y alprazolam[84] no brindan suficiente información para evaluar su calidad, tienen inadecuados diseños o análisis estadísticos deficientes.

- Suplementos dietarios, antioxidantes y combinaciones de medicamentos: No se han encontrado estudios con adecuada calidad metodológica que demuestren eficacia[85,86,87,88,89].

- Terapia cognitivo-conductual: La intervención tiene como objetivo reducir la atención hacia el ruido y una re-evaluación del tinnitus y sus consecuencias. De acuerdo con el metanalisis realizado por Cochrane[90] determino una diferencia significativa con respecto al grupo control (Diferencia estandarizada de medias (SMD) 0.64; 95% intervalo de confianza 0.29–1.00; I^1 = 0%). Reducciones significativas en los puntajes de depresión fueron observados en los ensayos controlados radomizados individuales (tamaños de efecto desde 29 a 0.37, SMD 0.37; 95% intervalo de confianza 0.15–0.59; I^2 = 0%). Sin embargo la percepción de la sonoridad del tinnitus no cambió. El efecto de la terapia a distancia (telefónicamente o por correo electrónico) no ha sido confirmado.

- Implante coclear: No existen estudios controlados sobre el impacto del implante coclear en tinnitus, sin embargo en un estudio prospectivo con 174 usuarios de implante coclear ,

71.8% de los cuales tenía tinnitus antes de la implantación, en el 20% el tinnitus desapareció completamente 6 meses después de la cirugía mientras que una exacerbación ocurrió de manera excepcional[91]

- Procedimientos electromagnéticos: Diversos procedimientos de estimulación electromagnética han sido estudiados en el tratamiento del tinnitus. La estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre las regiones cerebrales temporales y temporo-parietales se han analizado, encontrando una eficacia significativa[92,93,94,95,96]. Sin embargo, estos resultados se han detectado a corto plazo y no se ha determinado el beneficio a largo plazo de estos procedimientos. En otros tipos de estimulación eléctrica la evidencia es de débil.

- Terapia con música: La terapia con música pasiva aún no cuenta con un adecuado nivel de evidencia[97]. La terapia con música activa consiste en sesiones estandarizadas de 50 minutos por 5 días consecutivos. Un estudio demostró efectividad de esta intervención, sin embargo no ha sido replicado[98].

- Oxígeno hiperbárico: No se ha documentado el beneficio de esta intervención[99].

- Acupuntura: La revisión sistemática sobre el tema, realizada por Kim (2012)[100] no demostró efectividad de la acupuntura en tinnitus.

1.2 Estrés

En 1920 Walter Cannon[101] utilizó el término estrés, haciendo referencia a las condiciones internas y externas bajo las cuales el organismo responde a los estímulos con activación del sistema nervioso simpático para restaurar el equilibrio interno. Mc Ewen[102] nos ofrece una definición más reciente, indicando que el estrés es “una amenaza real o supuesta a la integridad fisiológica o psicológica de un individuo, que resulta en una respuesta fisiológica y/o conductual”.

González y Landero[103] definen estresores como aquellos eventos o sucesos vitales que son percibidos como molestos en la calidad de vida de los sujetos, alejándolos así del balance homeostático. Por tanto, es una experiencia subjetiva e individual.

Selye[104] propuso el síndrome general de adaptación, el cual se ha ido actualizando a la luz de los hallazgos investigativos. En este, habla de la reacción de alarma ante un estímulo amenazante y como el organismo emite una respuesta con el fin de intentar adaptarse. Esta activación implica un conjunto de reacciones conductuales y fisiológicas (neuronales, metabólicas y neuroendocrinas) que permiten responder al estresor de la manera más adaptada posible.

Este proceso se da en tres fases: alarma, adaptación y agotamiento.

Fase de alarma: etapa en que el organismo se percata del agente nocivo (estresor), activa su sistema nervioso simpático, la corteza secreta glucocorticoides y la médula de las glándulas suprarrenales en respuesta al hipotálamo secretan adrenalina, para movilizar los recursos energéticos en caso de urgencia. Con ello, ocurre una serie de respuestas en el organismo, como el aumento de la frecuencia cardíaca y de la capacidad respiratoria, dilatación de las pupilas, aumento de la coagulación sanguínea, contracción del bazo con su consecuente liberación de gran cantidad de glóbulos rojos, aumento del número de linfocitos, vasodilatación, aumento del estado de alerta, entre otras[105].

Fase de resistencia o adaptación: En esta etapa el organismo utiliza los recursos energéticos disponibles para hacer frente al estresor, para lograrlo, se genera una disminución en las funciones de los sistemas y órganos que no son esenciales para la supervivencia, por ejemplo, los sistemas digestivo y reproductivo, mientras que otros, como el inmune incrementan su actividad, que se activa solamente si el estrés se mantiene. Por su parte las glándulas suprarrenales en su zona fasciculada van a secretar cortisol con el fin de mantener constante el nivel de glucosa sanguínea, para nutrir los músculos, el corazón y el cerebro, asegurando así la renovación de las reservas energéticas[106].

Fase de agotamiento: En esta última etapa del síndrome, el organismo ya no es capaz de hacer frente al agente estresor por el desgaste energético que implica. Por lo tanto, si el estresor continúa activo, el organismo se aleja del estado de homeostasis ya que se acompaña de una alteración hormonal crónica (con consecuencias orgánicas y psiquiátricas). Si la situación persiste todavía más, es posible que el organismo se

encuentre desbordado, inclusive agotado. Poco a poco las hormonas secretadas son menos eficaces y comienzan a acumularse en la circulación.

De acuerdo con Fuchs et al.,[107], los dos mayores sistemas que median la respuesta al estrés son: La vía hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), que estimula la corteza suprarrenal para liberar glucocorticoides como el cortisol y la corticosterona en sangre. El segundo sistema es el simpático-adrenomedular que influencia la respuesta al estrés por dos diferentes vías que trabajan en paralelo: una vía contiene terminaciones nerviosas que desencadenan la liberación de epinefrina desde las células cromafines de la médula adrenal, en el torrente sanguíneo. La otra vía comprende las terminaciones nerviosas simpáticas que suministran norepinefrina a todos los órganos del cuerpo.

En 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló lineamientos para apoyar a los proveedores de atención primaria en el cuidado de sus pacientes que sufren estrés[108]. Una evaluación global de 2016 de la OMS reconoció que las fuentes de estrés variaban internacionalmente e identificaron que 350 millones las personas se vieron afectadas por el estrés en todo el mundo[109].

1.3 Estrés asociado a tinnitus

La experiencia auditiva puede conducir a cambios estructurales y funcionales en el sistema auditivo central. En modelos con ratas, se ha observado que la estimulación coclear causa una expresión génica inicial inmediata aumentada, en el tronco encefálico auditivo, lo que puede dar como resultado un reajuste de las redes neuronales[110,111]. La estimulación acústica también afecta regiones cerebrales no auditivas, como el sistema límbico. La amígdala y el hipocampo son dos regiones principales que reciben entradas neuronales directas o indirectas del sistema auditivo central[112,113,114,115]. Las investigaciones han consignado evidencia sobre cómo el sonido puede causar modificaciones funcionales en el sistema límbico, que afectan la actividad neuronal o modulan la plasticidad[116,117].

El tinnitus está fuertemente asociado con el estrés emocional, la ansiedad y la depresión[118,119]. Al igual que el ruido externo, el tinnitus generado internamente puede

causar angustia emocional que resulta en trastornos del estado de ánimo como la depresión. A su vez, el estrés o la depresión pueden contribuir al desarrollo del tinnitus, siendo un estresor crónico similar a otras enfermedades crónicas[120,121,122], por tanto, las interacciones recíprocas de las áreas auditivas y las áreas que procesan las emociones, parecen esenciales para la generación de tinnitus[123,124]. Existe una evidencia consolidada de que la mayoría de las formas de tinnitus se generan por medio de mecanismos centrales, a pesar de ser desencadenadas inicialmente por disfunciones en el oído o en el nervio auditivo[125]

Dado que los sistemas auditivo y límbico están interconectados, el tinnitus puede afectar las propiedades emocionales y cognitivas. A su vez, el sistema límbico puede desempeñar un papel esencial para la generación o estabilización del tinnitus. Sin embargo, la evidencia directa de esto no está bien establecida[126].

Mühlau et al. (2006)[127] encontraron que la materia gris disminuía en la región subcallosa, incluido el núcleo accumbens, que está conectado con la amígdala y las emociones. El núcleo coclear dorsal es típicamente hiperactivo durante el tinnitus y existe evidencia de que puede afectar la atención y la emoción a través del locus coeruleus, la formación reticular y los núcleos del rafe[128]. Se ha propuesto una vía común final del tinnitus, consistente en regiones que se activan y en la que la amígdala y el hipocampo tienen una función fundamental[129], junto con el núcleo parabraquial y la ínsula[130]. De Ridder et al. (2011)[131] proponen la participación de mecanismos de aprendizaje que crean una conciencia particular del tinnitus papel de una *red de angustia* que consiste en la corteza cingulada anterior, ínsula anterior y amígdala.

El tinnitus es, por lo tanto, un síntoma que no solo es menos susceptible al tratamiento (como lo es la pérdida auditiva, síntoma frecuentemente asociado), sino que puede tener efectos psicológicos más significativos en el paciente. Estos factores psicológicos aumentan el número de quejas sobre otros síntomas psicológicos físicos y psicológicos, y conducen a un alto costo para los médicos generales y los sistemas de salud[132]. El estudio de Tyler et al., en 1983[133], analizó 72 miembros de un grupo de autoayuda con tinnitus y reportó que el 93% de sus pacientes indicaron que habían modificado su estilo de vida y en el 56% de los casos, el tinnitus tuvo un efecto notable en su salud general. Los pacientes con tinnitus refirieron más estrés que un grupo de control sano

normativo[134], informaron eventos de la vida más frecuentes y más estresantes que un grupo de control clínico y utilizaron más estrategias de adaptación inadecuadas que un grupo de control[135]. El estrés también parece ser un factor importante en la transición del tinnitus leve a severo[136].

El neuroticismo, un factor de personalidad asociado con un aumento en los niveles de ansiedad, tristeza, vergüenza y culpa, también se ha identificado como un factor de riesgo para la gravedad del tinnitus[137]. Por tanto, se puede concluir que los síntomas del tinnitus pueden actuar como un factor estresante, lo que resulta en una mayor excitación fisiológica general y mayor riesgo de padecer trastornos psicológicos[138].

Bajo estrés, la síntesis y liberación de serotonina (5-hidroxitriptamine, 5-HT) incrementa en varias áreas del cerebro, donde la activación de la vía HPA juega un rol en este proceso[139]. La transmisión de 5-HT está relacionada con múltiples funciones cerebrales, forma una importante red de modulación dentro del sistema sensorial y controla el filtrado de información auditiva, por lo que algunos estudios sugieren que su disfunción puede estar involucrada en el desarrollo del tinnitus[140].

Algunos individuos con tinnitus tienen activación del tálamo dorsal medial, las neuronas de las cuales se proyectan directamente al núcleo lateral de la amígdala. Esta activación anormal de las vías auditivas extralemniscales puede explicar los signos relacionados con estrés en pacientes con tinnitus[141].

1.4 Escalas de autopercepción

Las medidas psicoacústicas revelan, en la mayoría de los casos, que la intensidad del tinnitus coincide solo con unos pocos decibeles por encima del umbral de la audición, en tanto la intensidad que informan los sujetos es intolerable[142]. La manera como se debe realizar una medición psicoacústica, en sus particularidades de frecuencia, lateralidad e intensidad sigue siendo ambigua. Como resultado de tales discrepancias entre las diferentes medidas de la intensidad y la molestia del tinnitus, y a pesar de la gran importancia de la intensidad de la señal de tinnitus como variable clínica, no existe consenso sobre cómo deben definirse estas medidas. Por tanto, los resultados del

tratamiento en estudios sobre el tinnitus subjetivo crónico, generalmente se evalúan usando cuestionarios de autoevaluación[143,144]. Tales medidas de autoevaluación, como la Escala Visual Análoga (EVA) y el Tinnitus Handicap Inventory (THI) conocido en español como el Inventario de Incapacidad por Tinnitus, permiten registrar el grado de severidad del tinnitus experimentado por el paciente[145].

Por analogía con la investigación del dolor, la EVA se utiliza cada vez con más frecuencia para evaluar los cambios inducidos por una intervención en el grado de molestia causada por el tinnitus[146]. Estudios como el de Nascimento et al[147] y Figueiredo et al[148] reportaron una fuerte correlación positiva entre las mediciones del THI y la EVA. Aunque el THI es una evaluación más completa, el uso de la EVA es más simple y más fácil de aplicar en los usuarios, siendo igualmente confiable. Estas investigaciones también reportaron una puntuación promedio de 6 puntos, siendo 10 la puntuación mencionada con más frecuencia por los voluntarios, que es la máxima posible e indica una gran incomodidad debido al síntoma.

En el estudio realizado por Adamchic & Langguth (2012) [149], la EVA para la sonoridad y para la molestia mostraron una buena fiabilidad test-retest de 0.8 y 0.79, respectivamente. En términos de validez convergente, se correlacionaron bien en todas las visitas clínicas ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Las estimaciones de diferencias mínimamente identificables clínicamente se agruparon entre 10 y 15 puntos.

Por su parte, el THI fue publicado por Newman y Jacobson en 1996[150]. Es un cuestionario de 25 ítems, divididos en tres sub-escalas: La primera (sub-escala F) valora el componente funcional de la a nivel mental, sociolaboral y físico. La sub-escala emocional (sub-escala E) mide las respuestas afectivas como la frustración, enojo, ansiedad y depresión. La última de ellas, la sub-escala catastrófica (sub-escala C), ofrece una idea del nivel de desesperación y la incapacidad que refiere el paciente para hallar soluciones frente al tinnitus. El THI tiene tres opciones de respuesta por pregunta (sí / a veces / no) y se puntúa según éstas: cuatro puntos en la respuesta afirmativa, dos en la ocasional y cero en la negativa. El rango de resultados del test va de 0% (el tinnitus no interfiere en la vida del paciente) hasta 100% (incapacidad severa) (Tabla 1-1).

Tabla 1-1: Grados de incapacidad de acuerdo a puntuación del THI

Grado de incapacidad	Valores el THI
Ausencia de incapacidad	0 – 16%
Incapacidad leve	18 – 36%
Incapacidad moderada	38 – 56%
Incapacidad severa	58 - 100%

Para la validación del THI al español hecha por Herráiz et al. (2001)[151], se realizó traducción doble del cuestionario en inglés al idioma español por personal bilingüe titulado, seguida de retrotraducción doble del cuestionario en español al idioma original[152]. Posteriormente se hizo una revisión de las versiones por parte de cuatro especialistas en Otorrinolaringología, pertenecientes a la Unidad de tinnitus del Complejo Universitario San Carlos de Madrid y con un alto nivel en el idioma inglés.

Se usó la estimación de confiabilidad alfa de Cronbach, con el fin de calcular la confiabilidad de la consistencia interna de la versión final. Este coeficiente se basa en la correlación media de cada ítem de una sub-escala con el total de la misma, y en el número de ítems que ésta contiene, siendo considerados los valores mayores de 0,7 como suficientes para la comparación. Cuando un cuestionario está compuesto de varias sub-escalas y cada una de las cuales quiere medir una dimensión del fenómeno, debe evaluarse también la consistencia interna de cada una de ellas. Se obtuvo un alfa de Cronbach de 0.90 para el THI de 25 ítems, lo que indica una excelente fiabilidad de consistencia interna. La única sub-escala que tiene una consistencia interna menos a 0.7 es la catastrófica, lo cual es explicado por el escaso número de preguntas en este apartado, si bien la validez de las preguntas en la escala catastrófica prima aún en decremento de su consistencia (Tabla 1-2).

Tabla 1-2: Resumen estadístico de cada subescala y del total, incluyendo media, mediana, desviación estándar e índice alfa de Cronbach (eliminando cada subescala) en el THI adaptado al español.

Variable	Media	Mediana	Desviación estándar	Alfa Cronbach
SubE	1.73	1.85	1.25	0.85
SubF	1.96	2.0	1.07	0.85
SubC	1.87	2.0	0.98	0.42
Total	46.9	47	23.85	0.93

Sin embargo, el estrés psicológico medido psicométricamente ha sido difícil de correlacionar con los niveles de estrés fisiológico. Heinecke y colegas[153] investigaron si los pacientes con tinnitus muestran un aumento en los niveles fisiológicos de excitación, patrones de reactividad al estrés más intensos y una tensión psicológica exagerada en comparación con los controles sanos. Los pacientes con tinnitus informaron significativamente más tensión durante las pruebas de estrés en comparación con los controles sanos. Pero, a pesar de una tendencia hacia una mayor activación en el tinnitus, pocos patrones de reactividad fisiológica difirieron significativamente entre los dos grupos.

Como lo reportan Zenner et al (2016) [154], en las personas con afectación importante por el tinnitus, el procesamiento del SNC a menudo conduce a respuestas ante el estímulo patológicamente exageradas, como una atención excesiva hacia el tinnitus, la inducción de la ansiedad y el insomnio. Los mecanismos centrales de procesamiento psicofisiológico y neurofisiológico actualmente se consideran responsables de las respuestas de estímulo de tinnitus patológicamente altas. Desde el punto de vista psicofisiológico, se ha sugerido que un proceso de aprendizaje específico como la sensibilización cognitiva, está implicado en el nivel cognitivo, a nivel de percepción.

1.5 Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

El sistema cardiovascular depende de manera permanente de la inervación simpática y parasimpática del SNA. El impulso parasimpático se transmite por medio del nervio vago, el cual inerva los nodos sinusal, aurículoventricular, auricular y el miocardio ventricular. El incremento en la actividad parasimpática afecta directamente el nodo sinusal, y disminuye la frecuencia cardiaca; mientras que el aumento en la actividad simpática la incrementa[155]. A lo largo de las vías respiratorias, la inervación nerviosa con actividad simpática y parasimpática, responde a estímulos como las características del aire inspirado, afectando así la variabilidad de la frecuencia cardiaca[156]. Por tanto, uno de los aspectos de la modulación del SNA sobre el aparato cardiovascular, implica el balance entre el tono simpático y parasimpático sobre la frecuencia cardíaca ante diversas situaciones fisiológicas[157,158].

Los continuos cambios generados por este control, se reflejan en la actividad electrocardiográfica de los individuos. Es así como el intervalo entre latidos, medido a través de la latencia entre las ondas R-R del electrocardiograma, el cual fluctúa de manera cíclica y es modulado por la ventilación, los barorreceptores reflejos y otros factores ambientales y genéticos mediados por el SNA[159], se convierte en una medida que permite cuantificar el control autónomo sobre el corazón. Esta se conoce como la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca (VFC)[160].

La compleja relación dinámica entre las ramas simpática y parasimpática y la regulación homeostática de la FC a través de la respiración y el reflejo barorreceptor son responsables de las mediciones de la VFC a corto y ultra corto plazo. A su vez, las oscilaciones circadianas en las variaciones de la temperatura corporal central, el metabolismo, los ciclos de sueño-vigilia y el sistema renina-angiotensina contribuyen a las mediciones de 24 horas[161].

1.5.1 Respiración diafragmática

Las técnicas de respiración diafragmática se enfocan en disminuir la frecuencia respiratoria mediante un proceso como contar las respiraciones mientras se expande el abdomen e inhalar profundamente por la nariz, detenerse, luego contraer el abdomen y exhalar lenta y completamente a través de la boca[162].

Este tipo de técnica de respiración profunda incluye el desarrollo de un patrón de inhalación y exhalación para disminuir la frecuencia respiratoria[163,164]. La respiración profunda ayuda al flujo sanguíneo, disminuye la frecuencia del pulso y la presión arterial al mejorar la actividad vagal y reducir la reacción simpática. La respiración diafragmática no necesita equipo o configuración específica y puede enseñarse y aprenderse fácilmente, lo que hace que sea rentable. Además, la respiración diafragmática puede autoadministrarse tan pronto como una persona identifica un desencadenante de estrés, lo que lo convierte en un tratamiento disponible para el manejo del estrés. La respiración diafragmática ha sido identificada como beneficiosa para la salud física y mental[165].

1.5.2 Sistema barorreflejo

El control de la respuesta autónoma involucra varias áreas interconectadas del sistema nervioso central, que forman la llamada red autónoma central. Además de este control central, se sabe que el reflejo de los barorreceptores arteriales y la respiración inducen cambios rápidos en la frecuencia cardíaca[166].

El mantenimiento de la Presión Arterial (PA) depende de un equilibrio entre factores presores y depresores, regulados por sistemas generales (como el Sistema Nervioso Autónomo (SNA)) y el sistema renina/angiotensina/aldosterona (por sistemas locales mediados por vasopresina, endotelinas, óxido nítrico, cininas y péptido natriurético atrial)[167,168].

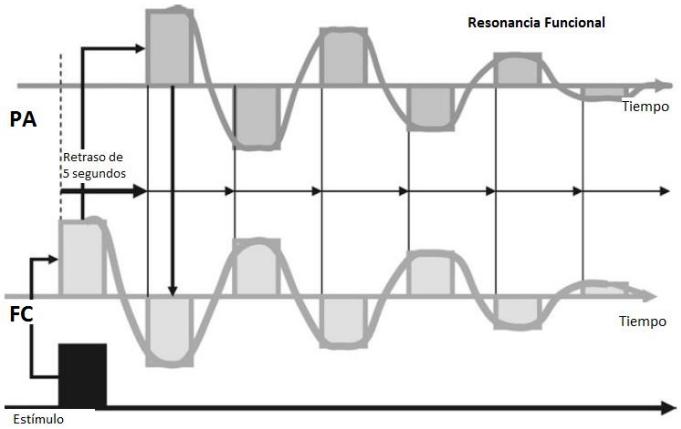
Los barorreceptores son, indirectamente, receptores de presión, ubicados en los grandes vasos sanguíneos del cuello: la arteria carótida y la aorta. En realidad, son receptores de estiramiento. Cuando la presión arterial aumenta, se envían las señales sensadas al SNC por vía del nervio aórtico, combinado con el nervio vago, y del nervio glosofaríngeo. Estas señales o reflejos inhiben - en el centro vasomotor del bulbo raquídeo - al Sistema Nervioso Simpático (SNS), luego de hacer sinapsis con el núcleo del tracto solitario, mientras aumenta el tono parasimpático. De esta manera, el barorreflejo cardíaco muestra un equilibrio entre la actividad simpática y vagal para el mantenimiento de una presión arterial adecuada[169].

De esta manera, cuando aumenta la PA, el barorreflejo hace que disminuya la Frecuencia Cardiaca (FC) y cuando la PA disminuye, aumenta la FC. Los cambios en la FC, por acción mecánica (es decir, cambios en la cantidad de sangre) producen cambios en la PA. Es decir, la PA cae luego de que la FC disminuye y aumenta después de que aumenta la FC. Sin embargo, debido a la inercia en el suministro de sangre, hay un retraso de varios segundos entre los cambios en la FC y los cambios en la PA. Por lo tanto, los efectos del barorreflejo en la FC representan un sistema de "retroalimentación negativa" con un retraso constante. Todos estos sistemas tienen características de oscilación y resonancia[170] y la longitud del retraso determina la frecuencia de resonancia del sistema.

En términos de ingeniería, se puede definir como un "sistema de dos ciclos cerrados". Cada vez que aumenta la PA, el barorreflejo (desencadenado por los receptores de la aorta y la arteria carótida) hace que la FC descienda. Una FC más baja significa que hay un volumen menor de sangre que se proyecta a través del sistema vascular, lo que provoca la caída de la PA. Lo contrario sucede cuando PA disminuye. La acción del barorreflejo hace que aumente la FC, causando un aumento consiguiente de la PA. Cada vez que cambia, se produce una modificación en la FC, lo que invierte la dirección del cambio de la PA.

El segundo circuito en este sistema es el que implica el tono vascular del barorreflejo, a través de la Resistencia Periférica (RP). Con respecto al circuito de la FC, aunque su cambio es inmediato, ocurre dentro de una fracción de segundo después de que la PA ha comenzado a cambiar. El cambio en la PA resultante por cambios en la FC, se retrasa por varios segundos debido a la inercia de la sangre. El cambio de la PA es más lento en las personas más con mayor estatura en comparación con las personas de talla baja y en los hombres más que en las mujeres, lo que corresponde a cambios más lentos conforme el volumen sanguíneo. Por lo tanto, la onda de 10 segundos en realidad varía entre las personas, ocurriendo aproximadamente entre 9.25 y 13 segundos. Concluyendo, los cambios inducidos por un estímulo causan modificaciones en la PA, que provocan cambios modulares en la FC, que a su vez generan transformaciones retardadas en la PA, que inducen cambios más moduladores en la FC, y así sucesivamente, en función decreciente (Figura 1-1).

Figura 1-1: Reacciones de frecuencia cardíaca y presión arterial a los estímulos.



Fuente: Modificada de Lehrer P, Vaschillo E (2008)[171]

1.5.3 Medición de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

Los sistemas reguladores interdependientes que generan la variabilidad compleja de un corazón sano operan en diferentes escalas de tiempo para lograr la homeostasis y el rendimiento óptimo[172]. La VFC se analiza utilizando tres métodos: los índices en el dominio del tiempo, los índices en el dominio de frecuencia y los índices de modelos no lineales. Los modelos de análisis en el dominio del tiempo, que se obtienen del análisis de las variaciones en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos. Estos valores pueden expresarse en unidades originales o como el logaritmo natural (Ln) de las unidades normales (u.n) para lograr una distribución más normal. Los índices que se incluyen derivan de la medición directa de los intervalos RR (SDNN) y de las diferencias entre los intervalos adyacentes (RMSSD, NN50 y pNN50) (Tabla 1-3)[173].

Tabla 1-3: Medidas en el dominio del tiempo de la VFC

Parámetro	Unidad	Descripción	Fórmula
Media R-R	Milisegundos (ms)	Promedio de los intervalos R-R.	$\overline{\mathrm{RR}} = \frac{1}{N}\sum_{n=1}^{N}\mathrm{RR}_n$
Media HR	Latidos por minuto (bpm)	Promedio de los latidos, dado por la división de 60 segundos en la medida R-R.	$\overline{\mathrm{HR}} = \frac{60}{\overline{\mathrm{RR}}}$
SDNN	Milisegundos (ms)	Desviación estándar de los intervalos R-R.	$\mathrm{SDNN} = \sqrt{\frac{1}{N-1}\sum_{n=1}^{N}(\mathrm{RR}_n - \overline{\mathrm{RR}})^2}$
RMSSD	Milisegundos (ms)	Raíz cuadrada de las diferencias sucesivas al cuadrado del intervalo R-R.	$\mathrm{RMSSD} = \sqrt{\frac{1}{N-1}\sum_{n=1}^{N-1}(\mathrm{RR}_{n+1} - \mathrm{RR}_n)^2}.$
NN50	Latidos	Número de intervalos R-R sucesivos que difieren en más de 50 ms.	--
pNN50	%	Porcentaje de intervalos R-R sucesivos que difieren en más de 50 ms.	$\mathrm{pNN50} = \frac{\mathrm{NN50}}{N-1} \times 100\%.$

Índice de estrés	--	La raíz cuadrada de este índice se utiliza principalmente para transformar la distribución de cola hacia una distribución normal.	$\mathrm{SI} = \frac{\mathrm{AMo} \times 100\%}{2\mathrm{Mo} \times \mathrm{MxDMn}}$

Los índices en el dominio de la frecuencia brindan información básica de como la potencia (varianza), se distribuye en función de la frecuencia. Los métodos para su cálculo se dividen en paramétricos y no paramétricos. De los componentes espectrales principales registrados, se encuentran los de muy baja frecuencia (VLF, 0–0.04 Hz), baja frecuencia (LF, 0.04–0.15 Hz) y los de alta frecuencia (HF, 0.15–0.4 Hz). Las medidas de dominio de frecuencia extraídas de una estimación de espectro para cada banda de frecuencia incluyen las potencias absolutas y relativas de las bandas VLF, LF y HF; potencias de banda LF y HF en unidades normalizadas; la relación de potencia LF / HF; y frecuencias máximas para cada banda. La distribución de potencia y la frecuencia central de LF y HF no es fija, pero puede verse afectada por las modulaciones del SNA (Tabla 1-4)[174].

Tabla 1-4: Medidas en el dominio de la frecuencia de la VFC.

Parámetro	Unidad	Descripción	Fórmula
LF	u.n	Potencia en el rango de baja frecuencia. 0.04-0.15 Hz	LF [ms^2] / (total power [ms^2] – VLF [ms^2]) x 100%
HF	u.n	Potencia en el rango de alta frecuencia. 0.15-0.4 Hz	HF [ms^2] / (total power [ms^2] – VLF [ms^2]) x 100%
LF/HF	--	Índice dado por el cociente de LF sobre HF	LF [ms2] / HF [ms2]

Los modelos no lineales emplean el modelo matemático de entropía aproximada descripto por Pincus. La entropía es una medida de desorden consagrada por la segunda ley de la termodinámica, la cual establece que los estados de un sistema tienden a evolucionar desde formas ordenadas, aunque estadísticamente menos probables, hacia configuraciones menos ordenadas, pero estadísticamente más probables[175] La desviación estándar de los puntos perpendiculares a la línea de identidad indicada por

SD1 describe la variabilidad a corto plazo que es causada principalmente por la Arritmia Sinusal Respiratoria (ASR) (Tabla 1-5).

Tabla 1-5: Medidas no lineales de la VFC.

Parámetro	Unidad	Descripción	Fórmula
SD1	Milisegundos (ms)	Desviación estándar a la perpendicular de la línea del diagrama de Poincaré	$\mathrm{SD1}^2 = \frac{1}{2}\mathrm{SDSD}^2$
SD2	Milisegundos (ms)	Desviación estándar a lo largo de la línea del diagrama de Poincaré	$\mathrm{SD2}^2 = 2\,\mathrm{SDNN}^2 - \frac{1}{2}\mathrm{SDSD}^2.$

Los estudios sugieren que el desequilibrio autonómico en la dirección de una actividad relativamente alta del sistema nervioso simpático y una actividad parasimpática del sistema nervioso relativamente baja, se asocia con el riesgo de una amplia gama de enfermedades, trastornos y síndromes, así como mortalidad por todas las causas[176]. La variación en el tiempo entre latidos cardíacos consecutivos del orden de milisegundos se asocia con mortalidad por todas las causas y mayor morbilidad de una serie de factores de riesgo incluyendo colesterol total y de baja densidad, tabaquismo, obesidad, edad e historial familiar positivo de Enfermedad Cerebro Vascular (ECV)[177,178,179]. En aplicaciones clínicas, especialmente cuando se combina con otros parámetros como fracción de expulsión o arritmias ventriculares, la VFC se ha usado para predecir el riesgo de muerte súbita después de un infarto de miocardio[180,181], como marcador diagnóstico o pronóstico en pacientes con neuropatía diabética[182], cardiopatía isquémica[183], diabetes mellitus[184], insuficiencia cardíaca[185], miocarditis Chagásica[186], síncope[187], en los que han sido sometidos a trasplante cardíaco[188] e inicio de hipertensión[189].

1.6 Biofeedback

Simons (1998)[190], define el Biofeedback como un conjunto de procedimientos cuyo objetivo común es posibilitar que, a través de la información puntual, constante y precisa de una variable fisiológica proporcionada al individuo, éste pueda terminar logrando la modificación de sus valores de forma voluntaria, sin precisar la mediación de

instrumentos clínicos, mecánicos y/o electrónicos. Desde un punto de vista epistemológico, es una técnica de aprendizaje.

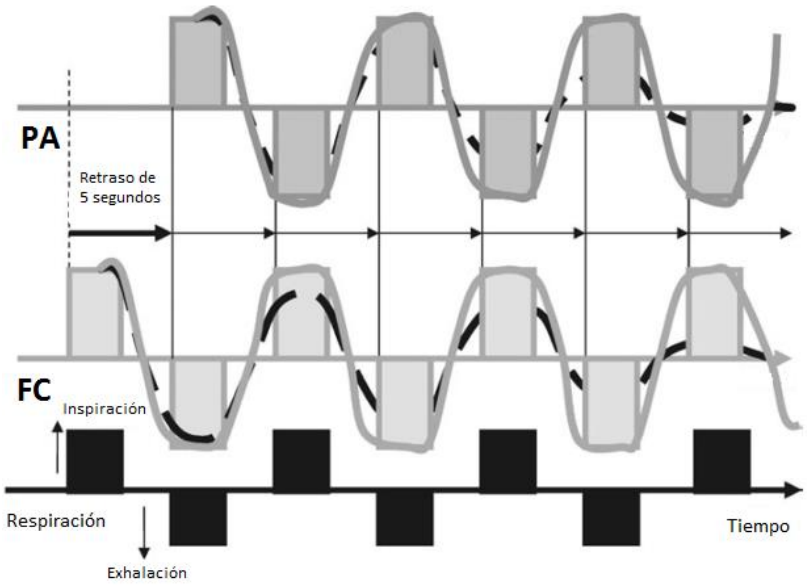
La modificación de respuestas autonómicas de manera voluntaria, a través del condicionamiento operante, se puede rastrear su origen en Tarchanoff (1885)[191], quien demostró que es posible controlar la frecuencia cardiaca, influyendo en los centros de control de dicha respuesta. Estas hipótesis también fueron descritas en casos aislados en los trabajos de King (1920) y McLure (1959).

1.6.1 Biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

La investigación en Rusia, a partir de la década de 1980, encontró que se podían obtener oscilaciones muy altas en la FC cuando las personas respiraban lentamente, a frecuencias particulares, aproximadamente 6 respiraciones por minuto (o 0.1 Hz). Este hallazgo está íntimamente relacionado con el sistema barorreflejo, el cual, como su nombre lo indica, está formado por un circuito reflejo capaz de sensar los cambios de la PA, modular los valores de la FC y la RP, controlar los cambios de PA dentro de un rango de normalidad (variabilidad)[192,193].

Para comprender la naturaleza del biofeedback aplicado a la VFC, se deben considerar el concepto de frecuencia de resonancia asociado al sistema cardiovascular. La onda de 10 segundos refleja las características resonantes del sistema cardiovascular a esta frecuencia, causadas por la acción del barorreflejo. Por lo tanto, cada vez que se estimula el sistema cardiovascular, se produce un conjunto de oscilaciones que disminuyen gradualmente en amplitud, con relación al tiempo. Las oscilaciones son causadas por la interacción entre la FC y la PA. Cuando una persona respira a la frecuencia resonante de ~ 0.1 Hz, debido a las relaciones de fase entre la FC y la PA, el estímulo respiratorio que causa la elevación de la FC, se produce precisamente al mismo tiempo que el impulso barorreflejo, lo que hace que aumente la FC. La misma concurrencia pasa con el estímulo respiratorio que causa la caída de la FC, cuando ocurre el impulso barorreflejo, provoca la caída de la FC. Esto provoca una persistencia (e incluso un aumento) de la oscilación de FC, aumentada a la frecuencia de resonancia (Figura 1-2).

Figura 1-2: FC y las oscilaciones de la PA provocadas por el estímulo de la respiración.



Fuente: Modificada de Lehrer P, Vaschillo E (2008)[163]

La razón es la relación de fase entre la FC, la PA y la respiración cuando una persona respira a su frecuencia de resonancia individual. Con esta frecuencia (y solo a esta frecuencia), se han descubierto dos cosas: las oscilaciones de la FC y la respiración están perfectamente en fase entre sí (es decir, una relación de fase de 0°: la FC aumenta al igual cuando el sujeto inhala y cae de la misma manera cuando el sujeto exhala), y las oscilaciones de la FC se vuelven muy grandes (es decir, de mayor amplitud que la que ocurriría con cualquier otra frecuencia respiratoria). Además, cuando el sistema se estimula rítmicamente a esta frecuencia, la FC y la PA oscilan en direcciones opuestas (es decir, una relación de fase de 180 °, de modo que la PA cae cuando aumenta la FC y viceversa). Esto significa que los baroreflejos se estimulan con cada respiración, lo que provoca un aumento en las oscilaciones de la FC. Por lo tanto, a medida que se inhala, la FC se eleva y la PA cae.

En los estudios de Vaschillo[194,195,196], se investigaron los efectos de resonancia en el Sistema Cardiovascular (SCV) y los efectos de estimular el sistema a frecuencias particulares en cada individuo. Cuando el SCV se estimula rítmicamente a las frecuencias específicas con estos picos de amplitud naturales, se producen oscilaciones muy grandes en la FC y la PA.

Chen et al[197]., reportan que la práctica del biofeedback de la VFC ayuda a mantener la modulación cardíaca parasimpática incluso en condiciones estresantes, lo que ha demostrado ser beneficioso, principalmente en sujetos con estrés crónico. Los estudios realizados por Gevirtz (2013)[198] y Tabachnick (2015)[199] sugieren que el biofeedback de la VFC es un tratamiento eficaz para la ansiedad.

La técnica consiste en superponer las frecuencias de los dos osciladores que modulan el marcapasos principal del corazón: el nodo sinusal. Esto se logra al disminuir la frecuencia de la respiración, naturalmente entre 0,25 y 0,35 Hz, que impulsa las modulaciones cardíacas parasimpáticas, hacia la frecuencia natural de funcionamiento del impulso simpático, alrededor de 0,1 Hz. Cuando se logra una superposición perfecta, se produce una resonancia, que aumenta considerablemente la magnitud de las oscilaciones resultantes[200] que caracterizan un estado de coherencia cardíaca. La coherencia cardíaca produce una mayor eficiencia refleja y estimulación cerebral aferente y un estado psicofisiológico optimizado[201].

Se espera que el biofeedback aplicado en la VFC disminuya la variabilidad de la PA y todas las condiciones asociadas con ella, modulando los sustratos neurales de la reactividad de la PA, incluyendo la reactividad emocional. La investigación en animales ha descubierto que la estimulación con hormonas del estrés de los centros cerebrales implicados en el control barorreflejo (en el núcleo del tracto solitario) ocasiona una disminución de la ganancia barorrefleja, con el consiguiente aumento de la variabilidad de la PA. Por lo tanto, la variación emocional guarda una relación directa con la variación de la PA y el control barorreflejo. Esto puede explicar la gran diversidad de trastornos que parecen responder bien a la biorretroalimentación de la VFC o la respiración a aproximadamente 0.1 Hz.

Vaschillo estudió sistemáticamente este fenómeno. Trabajando con astronautas, pidió a los participantes del estudio que replicasen un patrón de FC, en oscilaciones de amplitud muy altas. A los participantes en el estudio no se les dijo cómo hacer esto, ni se les dijo que el objetivo era afectar la FC, solo se les pidió que respiraran al ritmo de un péndulo que se ubicó frente a ellos. Para realizar la tarea como se indicó, los individuos tuvieron

que lograr una fluctuación de 60 latidos por minuto con cada oscilación de la FC. El investigador varió la frecuencia de las oscilaciones de períodos de 7 a 100 segundos. Para cada individuo, encontró una única frecuencia donde la amplitud de las oscilaciones de FC era más alta, acercándose al objetivo de una amplitud de fluctuación de 60 latidos/min. El rango de estas frecuencias estaba entre 4.5 y 6.5 veces por minuto, diferenciando entre individuos. Los efectos fueron efectos de resonancia. Cuando los participantes produjeron voluntariamente oscilaciones de la frecuencia cardíaca de amplitud máxima, activaron la resonancia en el sistema cardiovascular[202].

El biofeedback aplicado a la VFC en pacientes con tinnitus, fue explorado por Kutyana[203], quien reporto 3 estudios de caso, tras lo cual concluyo en su estudio que se requiere una investigación más amplia, con una población de tinnitus más homogénea para determinar si el biofeedback con la VFC, puede ser una intervención eficaz o una intervención auxiliar para el tratamiento del tinnitus. Hasta la fecha no se encontró en las diversas bases de datos consultadas otros estudios que hayan investigado este tema y la investigadora anteriormente mencionada no ha continuado con esta línea de trabajo.

2. Definición y planteamiento del problema

El tinnitus es un síntoma frecuente para el cual no existe un tratamiento universalmente efectivo[204]. Es además un cuadro que resulta costoso para los sistemas de salud, como lo reporta el Departamento de Asuntos de Veteranos de los EE. UU, quien informó que 289159 veteranos recibieron una indemnización por incapacidad por su tinnitus en 2004, que ascendió a una compensación anual de más de 345.5 millones de dólares[205].

El tinnitus crónico no solo es aversivo, sino que también interfiere con las actividades de la vida diaria[206]. Es frecuente encontrar la presencia de estrés en los pacientes con tinnitus, de hecho, se ha reportado el estrés como una de sus etiologías[207,208]. Los usuarios que presentan este cuadro a menudo refieren que perciben con mayor intensidad su síntoma durante períodos estresantes[209]. Gomaa et al (2014)[210], usando la escala de depresión, ansiedad y estrés, informaron que entre 100 individuos con tinnitus, solo 25 tenían niveles normales de estrés. Los 75 individuos restantes, 44 presentaban niveles de estrés de leve a moderado y 31, de severo a extremo. Por el contrario, en un grupo de pacientes con pérdida auditiva, pero sin tinnitus, ninguno de los 46 participantes sufría de estrés. Un informe presentado por Zirke et al (2013)[211], quienes utilizaron el cuestionario de estrés percibido, registró que de los pacientes con tinnitus no permanente, 39% presentaron trastornos afectivos y 36% neuróticos, relacionados con el estrés. El efecto del estrés en la capacidad del cuerpo para regular la inflamación puede promover el desarrollo y la progresión de patologías[212,213]. En enfermedades como la diabetes, el asma, las infecciones respiratorias superiores y las insuficiencias cardiacas, el estrés de ha identificado como un factor de riesgo[214,215].

En Colombia no existen guías estandarizadas que indiquen el manejo que se debe brindar a los pacientes con tinnitus, por lo que los tiempos de atención y tratamiento, al

igual que las alternativas para este, son variadas. En la práctica diaria, se observa que frecuentemente cuando se realiza un diagnóstico del tinnitus, se genera por la derivación del Médico general al Otorrinolaringólogo, quien habitualmente consulta a Audiología para hacer un diagnóstico completo de la función auditiva. Cuando se sospecha de un componente neurológico, se realiza la remisión correspondiente. Sin embargo, cuando se descarta un compromiso orgánico de origen central que pueda comprometer la vida, el tinnitus se constituye en un síntoma que no siempre es manejado, aun cuando en algunos pacientes puede generar altos niveles de estrés y ansiedad, reconocidos como factores de riesgo de enfermedades crónicas. Por esto, la búsqueda de una alternativa terapéutica que pueda disminuir el estrés en pacientes a quienes el tinnitus les ha generado un grado de incapacidad que afecta su vida diaria, se justifica en el beneficio que pueden tener los usuarios al contar con una herramienta de manejo para su cuadro.

El análisis de la VFC proporciona una manera no invasiva de medir el control autónomo que ejerce el SNA en el individuo. De esta manera, puede usarse para evaluar la actividad autonómica cardiaca, ya que la VFC refleja hasta qué punto el cerebro y su red autonómica central pueden responder con flexibilidad y adaptarse o reaccionar a los desafíos ambientales[216]. Por lo tanto, la VFC y las diferencias que puede presentar ante diversas tareas se constituye como un índice importante de la capacidad de autorregulación y reacción ante el estrés[217]. El biofeedback a través de la VFC tiene como objetivo enseñar a las personas a modificar el nivel tónico de la excitación fisiológica, mediante el aumento de la VFC[218], por medio del manejo de la frecuencia de la respiración. Está diseñado para controlar la variabilidad oscilatoria en la frecuencia cardíaca, directamente dirigida a través del ejercicio de los propios mecanismos de control fisiológico del cuerpo[219].

Con este trabajo de investigación se buscará conocer el efecto que tiene en la VFC una sesión de biofeedback, donde a través del manejo de la frecuencia respiratoria, se proporcione un instrumento que pueda llegar a facilitar el manejo del estrés, de un grupo de pacientes con tinnitus de la ciudad de Bogotá, cuyo grado de incapacidad por este síntoma es moderado a catastrófico, medido éste a través de un Inventario de Incapacidad estandarizado. De esta manera, se observará si esta intervención genera un cambio en los índices de la VFC, si los voluntarios refieren disminución del impacto que genera el tinnitus y si se puede considerar como una estrategia terapéutica que merece

ser investigada y aplicada en esta población, para así brindar un manejo que pueda mejorar su condición.

3. Objetivos de investigación

3.1 Objetivo general

Identificar el efecto de la realización de una tarea de biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en voluntarios de Bogotá.

3.2 Objetivos específicos

- Registrar los índices en los dominios de la frecuencia (LF, HF y LF/HF), del tiempo (NN50, SDNN, RMSSD) y en análisis no lineal (S1 y S2) y el índice de estrés de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca, en los voluntarios con tinnitus que se exponen a una tarea de biofeedback.

- Indagar sobre las posibles relaciones entre los índices de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca y el sexo, la edad y el tiempo de evolución del tinnitus de los voluntarios.

- Evaluar si hay diferencias entre las mediciones de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca en un grupo de voluntarios con tinnitus, antes y después de realizar una tarea de biofeedback.

- Comparar las mediciones de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca con la puntuación del Inventario de Discapacidad por Tinnitus.

- Identificar si en la población estudiada hay diferencias en la Escala Visual Análoga antes y después de realizar una tarea de biofeedback.

4. Metodología

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio tipo pretest - postest.

4.2 Población

La población de estudio fue seleccionada por conveniencia, a partir de usuarios que al analizar su historia clínica o por convocatoria abierta refirieron tinnitus permanente y quienes posterior a la aplicación del Inventario de Incapacidad generada por el Tinnitus (THI), reportaron un grado de incapacidad entre moderado y catastrófico. Como no se tenía información previa de la variación de las medidas a tomar, se definió un tamaño de muestra de 20 pacientes (10 hombres y 10 mujeres).

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión

- Voluntarios entre 18 y 65 años.

- Presencia de tinnitus subjetivo permanente.

- Grado de incapacidad generada por el tinnitus medido por el THI mayor a 38%, que corresponde a un grado moderado a catastrófico.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Voluntarios menores de edad.

- Voluntarios que presenten tinnitus ocasional.

- Voluntarios con tinnitus pulsátil.

- Grado de incapacidad generada por el tinnitus menor a 37% Según el THI de muy leve a leve.

- Presencia de enfermedad cardiovascular documentada, narcolepsia, apnea del sueño que requiere presión positiva continua en las vías respiratorias, síndrome de hipoventilación por obesidad, enfermedad respiratoria crónica o enfermedad tiroidea.

- Presentar enfermedades psiquiátricas.

- Consumo de medicamentos como hormonas esteroides sexuales, antidepresivos, supresores del apetito, la inhibición de la enzima convertidora, β-bloqueantes y L-tiroxina

- Consumo de bebidas energizantes.

- Tener marcapasos.

- Obstrucciones en la vía aérea que impidan un patrón respiratorio abdominal.

- Dificultad en el seguimiento de instrucciones.

4.4 Equipos

Se utilizó el equipo PowerLab 4/26T (LTS) de la marca AD Instruments, el cual cuenta con registro de datos integrado. Ofrece una doble Bio Amp, un estimulador aislado, entradas de disparo, cuatro entradas analógicas, ocho entradas digitales y ocho salidas digitales. Las entradas analógicas pueden grabar señales externas desde ± 10 V hasta el rango de microvoltios (μV), sin la necesidad de una amplificación externa adicional. Cada entrada analógica tiene un amplificador de ganancia programable independiente con su propio filtrado.

También conecta a tierra cada amplificador y mide el voltaje de desconexión de corriente continua cuando se cambia la ganancia. De esta manera, el software corrige cualquier desviación de la corriente continua o conjunto de circuitos que puedan desarrollarse con el tiempo o entre lecturas.

Es un equipo adecuado para la conexión con humanos y animales siempre que no haya una conexión eléctrica directa al corazón y proporciona una protección mayor contra descargas eléctricas.

Para la obtención del registro electrocardiográfico, se usaron 3 electrodos de superficie marca 3m, acoplados a electrodos biopotenciales y cables de conducción que a su vez estaban conectados al cable de conexión a Bio Amp de 5 entradas, referencia MLA2540. Para la obtención del pulso cardiaco se usó el transductor de pulso de dedo referencia TN1012/ST, el cual utiliza un elemento piezoeléctrico para convertir la fuerza aplicada a la superficie activa del transductor en una señal analógica eléctrica y para el monitoreo de la respiración, se usó el transductor de banda respiratoria referencia TN1132/ST, el cual contiene un dispositivo piezoeléctrico que responde de forma lineal a los cambios de longitud.

Se utilizó el software de análisis de datos LabChart 8.1.11 desarrollado por AD Instruments, el cual a través de su módulo de electrocardiograma detecta e informa automáticamente los inicios, amplitudes e intervalos de onda P, Q, R, S y T en tiempo real, o registro posterior de datos, lo que permite interpretar e identificar fácilmente anomalías en los registros.

Para el análisis de los datos será usado el software Kubios, el cual incluye un algoritmo de detección de QRS adaptativo y herramientas para la corrección de artefactos, la eliminación de tendencias y la selección de muestras de análisis. El software calcula los parámetros de la VFC en los dominios del tiempo y de la frecuencia comúnmente utilizados y varios parámetros no lineales. Para el análisis estadístico se utilizó el software R.

4.5 Procedimiento

1. La convocatoria de la población se realizó de dos maneras:

    a. Se realizó revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes atendidos durante el último año en el servicio de tinnitología de la IPS

Audiocom, ubicada en Bogotá. Se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

b. Se realizó convocatoria abierta en redes sociales, informado los criterios de inclusión y exclusión.

2. Posterior a detectar pacientes con las características requeridas para el estudio, se realizó una primera entrevista de manera telefónica o escrita, donde se explicó el objetivo de la investigación y con la aceptación de consentimiento informado verbal, se indagó sobre aspectos principales relacionados con su historia clínica. En esta comunicación se realizó la aplicación del Inventario de Discapacidad por el Tinnitus (THI) y se citarón al Laboratorio de Fisiología de la Universidad Nacional de Colombia a los usuarios que cumplieron preliminarmente con los criterios de inclusión y exclusión. Se les dio la instrucción de no consumir sustancias que alteraran su estado de alerta, como cafeína, bebidas alcohólicas, energizantes y sustancias psicoactivas 48 horas antes.

3. Todos los usuarios fueron citados en horas de la mañana. Desde su ingreso la laboratorio hubo una fuente de sonidos ambientales con el fin de evitar el silencio, el cual es documentado como un factor que contribuye a la exacerbación del tinnitus. Fueron expuestos al mismo tipo de sonidos con la misma intensidad.

4. Se realizó anamnesis corroborando nuevamente los criterios de inclusión y se aplicó otra vez el THI.

5. A los usuarios que no cumplieron con los criterios, se les explicó porque no podían participar en el estudio, se les suministró información sobre su sintomatología, medidas de manejo y se les brindó refrigerio.

6. A los usuarios que cumplieron con los criterios, se les explicó de manera verbal el consentimiento informado, se aclararon sus dudas y se procedió con la firma del mismo.

7. Se le dio un formato de la Escala Visual Análoga, donde cada paciente diligenció como percibía la molestia que en ese momento le generaba el tinnitus.

8. Los voluntarios tuvieron un tiempo mínimo de reposo posterior a su ingreso al laboratorio de 10 minutos y máximo de 15 minutos antes de iniciar la toma de los registros.
   Posteriormente se inició el protocolo de la siguiente manera:

9. Se ubicó al voluntario en posición sedente mirando hacia un paisaje tranquilo sin corrientes de aire fuertes, sin elementos corporales que pudieran generar artefactos, se le indicó que adoptara una posición tranquila y relajada y se ubicaron los electrodos conservando la disposición de la derivación bipolar DII.

10. Se ubicó el transductor de pulso en el dedo índice de la mano derecha y la banda respiratoria alrededor del abdomen, a la altura del diafragma.

11. Se realizó un registro durante 5 minutos, mientras el voluntario permaneció sentado, en reposo y en silencio, con respiración espontánea.

12. Se detuvo el registro y se explicó a cada usuario el significado de los registros que se encontraban en el monitor referentes a la frecuencia cardiaca -medida a través de la onda de pulso- y los registros de la respiración. Se les indicó como la frecuencia cardíaca aumenta durante la inhalación y disminuye durante la exhalación.

13. Se dio la siguiente instrucción: “Debe cerrar suavemente los ojos y colocar una mano sobre el abdomen, con el dedo meñique justo encima del ombligo. El abdomen debe elevarse cada vez que tome aire y al soltarlo, el abdomen volverá a su posición original. Recuerde que se trata de llevar el aire hasta la zona final de los pulmones, no de respirar una gran cantidad de aire”. Se señalaron los signos de hiperventilación a tener en cuenta y se indicó avisar y cesar el ejercicio en caso de presentarlos.

14. Se le indicó a cada usuario inspirar por la nariz durante 4 segundos utilizando el diafragma, espirar por la boca con los labios fruncidos durante 5 segundos y hacer una breve pausa de 1 segundo ante de volver a inspirar. Para tener control

sobre los tiempos, se utilizó la aplicación para Android® llamada Box Breathing®, la cual a través de una imagen dinámica (que indica los tiempos de inspiración y espiración) y con un sonido a manera de metrónomo, brindó un parámetro de seguimiento de los tiempos de respiración con el fin de lograr la frecuencia respiratoria deseada.

15. Paralelamente, los usuarios verificaron sus registros de respiración y de frecuencia cardiaca en el monitor, ajustándolos de acuerdo a sus variaciones y con acompañamiento permanente por parte del investigador, recordando que cuando el ritmo cardíaco aumentara, debía respirar y cuando el ritmo cardíaco disminuía, espirara. Se monitorearon signos y síntomas de hiperventilación.

16. Una vez pasado el tiempo de registro, este se suspendió y se le indicó al usuario que aumentara poco a poco la frecuencia con que respiraba, haciéndolo de manera pausada y progresiva, hasta que volviera a su ritmo normal. Se retiraron los equipos ubicados en el cuerpo.

17. Se dio un nuevo formato de la EVA y se solicitó diligenciarlo, teniendo en cuenta su sensación inmediata.

18. Se brindó información sobre su cuadro, se dieron pautas de manejo y se aclararon todas las dudas que el paciente tuviera frente a su tinnitus. En los casos de los pacientes que refirieron su deseo de continuar con el ejercicio en casa, se dieron indicaciones de realización y prevención de la hiperventilación.

19. Se brindó un refrigerio y se indicó a cada voluntario que cuando el estudio concluyera, se le informarían los resultados.

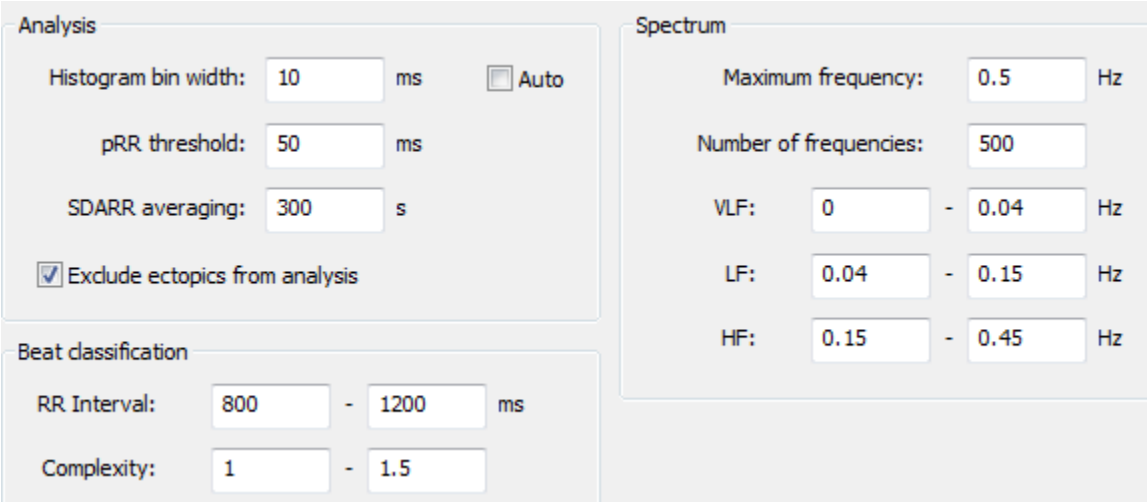
4.6 Análisis de los datos

Una vez obtenidos los datos se procedió con el análisis de estos en el software LabChart, con los parámetros de detección para humanos descritos en la Figura 4-1. Se exportaron los registros en formato LabChart Data File para ser analizados posteriormente con el fin

de descartar anomalías en el registro electrocardiográfico que dieran cuenta de patología cardiovascular no reportada por los voluntarios.

Se realizó la exportación de los intervalos R-R en formato de documento de texto.

Figura 4-1: Parámetros de análisis software LabChart.



Para el ingreso y análisis de los datos en el software Kubios, se definió un pre-procesamiento de la señal con un método de corrección de artefactos medio con umbral de 0.25 segundos y umbral de aceptación de artefactos del 5%. La tasa de interpolación fue de 4 Hz. El método usado para la reducción de suavidad tuvo un lambda de 500 y una frecuencia de corte de 0,035 Hz.

4.7 Variables

A continuación, se exponen las variables que se tuvieron en cuenta en el estudio.

Tabla 4-1: Tabla de variables

Variable	Definición	Unidad de medida	Naturaleza	Tipo
Dependiente: Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca				
RR	Intervalo entre dos latidos (picos de R en el ECG)	Milisegundos	Continua	Cuantitativa

FC	Número de latidos en un minuto.	Latidos	Continua	Cuantitativa
NN50	Número de intervalos NN que discrepan más de 50 ms entre sí.	Latidos	Continua	Cuantitativa
SDNN	Desviación estándar de los intervalos N-N.	Milisegundos	Continua	Cuantitativa
RMSSD	Raíz cuadrada media de las diferencias sucesivas.	Milisegundos	Continua	Cuantitativa
LF	Potencia en el rango de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz).	Unidades normales	Continua	Cuantitativa
HF	Potencia en el rango de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz).	Unidades normales	Continua	Cuantitativa
LF/HF	Relación entre la potencia de rango de baja frecuencia y alta potencia.	Unidades normales	Continua	Cuantitativa
SD1	Dispersión transversal a partir del gráfico de Poincaré	Milisegundos	Continua	Cuantitativa
SD2	Dispersión longitudinal a partir del gráfico de Poincaré	Milisegundos	Continua	Cuantitativa
Variables independientes				
Escala Visual Análoga	Valoración realizada por el paciente, en una escala del 1 al 10 de la intensidad de su tinnitus.		Discreta	Cualitativa
Inventario de discapacidad por el tinnitus (THI)	Escala de 25 preguntas, con tres opciones de respuesta (si, a veces y no) que evalúa 3 subescalas sobre el impacto del tinnitus		Discreta	Cualitativa
Edad	Conteo del tiempo desde el nacimiento al momento de la toma de los datos.	Años	Discreta	Cuantitativa
Sexo	Características biológicas que definen si se es hombre o mujer.	Mujer/hombre	Nominal dicotómica	Cualitativa

Años de evolución del tinnitus	Tiempo trascurrido entre el inicio del síntoma y el momento de la valoración.	Años	Discreta	Cuantitativa
Variables de confusión				
Condiciones ambientales y sociales	Estado del entorno familiar, social y ambiental que pueden generar un estado de estrés basal.	--	Nominal	Cualitativa

4.8 Análisis estadístico

Para identificar si existe algún efecto en la variabilidad de la frecuencia cardiaca al realizar una tarea de biofeedback en pacientes con tinnitus, se realizaron comparaciones entre las poblaciones diferenciados por el sexo.

Las conclusiones del estudio son descriptivas y no pueden extrapolarse a la población en general, sin embargo, este trabajo puede ser la base para otros que si lo puedan hacer.

Se calcularon medidas descriptivas y se realizaron gráficos que permiten observar si existen datos atípicos que afecten el análisis. Se ajustó un modelo de análisis de covarianza para detectar si existieron cambios en cada una de las variables que se midieron antes y después de la intervención en cada uno de los grupos. Las pruebas se hicieron con un nivel de confianza del 90%, dado que no se cuenta con la información suficiente para realizar los cálculos adecuados de tamaño de muestra.

Para cada modelo se realizó una validación de supuestos que permitió verificar si las conclusiones que se dieron a partir del modelo tienen validez.

5. Consideraciones éticas

Estas consideraciones están basadas en los principios establecidos en la *Declaración de Helsinki*, el *Reporte de Belmont* y la Resolución 8430 de 1993 emitida por el Ministerio de salud de Colombia.

Los principios éticos que rigen la presente investigación son, siguiendo el Reporte de Belmont, *el respeto,* donde prima siempre la autonomía individual de los voluntarios, *la justicia,* buscando una distribución equitativa de los riesgos y beneficios de la investigación entre los voluntarios que participan en la investigación y la población a beneficiarse de los resultados, *la beneficencia,* propendiendo por maximizar los beneficios y minimizar los daños y la *no maleficencia*, donde, se evitará a los participantes todo daño posible producto de la investigación, relacionado con las complicaciones de los procedimientos a realizar.

En todo momento se cuidará la integridad de todos los participantes en el estudio, incluyendo al personal asistencial, mediante el cumplimiento de las medidas de bioseguridad y la gestión de los riesgos ocupacionales.

El estudio no considerará pacientes menores de edad o personas en condición de discapacidad y para la firma del consentimiento informado cada persona recibirá en forma verbal y escrita la descripción del estudio (ver anexo 1). Podrá pedir ampliación de la información que requiera, siempre que lo considere, al investigador.

5.1 Calificación de riesgo inherente a la investigación.

Se considera que, de acuerdo con lo establecido en el artículo 11 y siguientes de la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud, la presente investigación genera

riesgo mínimo, puesto que el registro de datos se realiza a través de un procedimiento similar al usado en la obtención de un electrocardiograma.

6. Resultados

6.1 Tarea de biofeedback de la VFC

De acuerdo al seguimiento del protocolo establecido, se realizó el registro de la actividad de la onda de pulso, de la expansión y contracción del abdomen a la altura del diafragma y del electrocardiograma durante 5 minutos en reposo, sin que el voluntario realizara tareas de seguimiento de sus registros ni tuviera instrucción alguna sobre el seguimiento de una frecuencia o tipo respiratorio específico (figura 6-1). Posteriormente se explicó a cada voluntario la razón de sus registros y la manera como podía modificarlos, se dio la indicación de hacer seguimiento a las señales visuales y auditivas para la realización de la tarea de biofeedback, haciendo énfasis en la visualización del canal 2 correspondiente a la línea azul que muestra en tiempo real la actividad respiratoria en relación a la expansión y contracción abdominal (figura 6-2).

Figura 6-1: Registro en reposo.

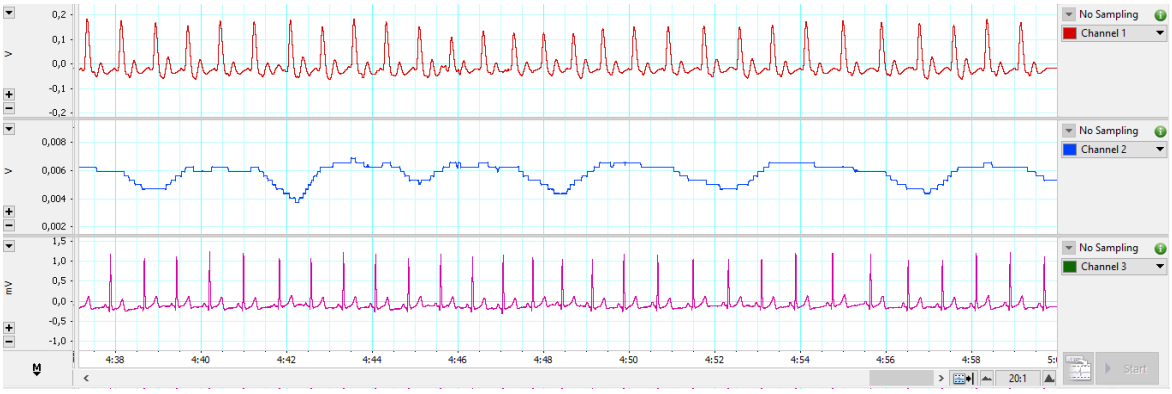
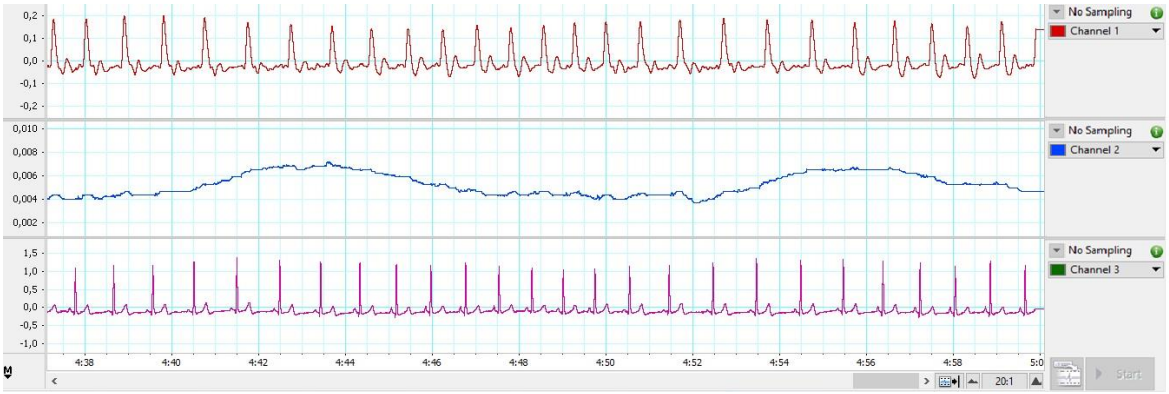


Figura 6-2: Registro durante el biofeedback de la VFC.



Como se observa en las figuras, el registro del patrón de expansión y contracción del abdomen con el seguimiento de la tarea establecida presentó cambios evidentes en su morfología, reflejando el seguimiento de la tarea de biofeedback y permitiendo tanto a cada voluntario como al investigador corroborar que se llevara a cabo la respiración diafragmática a la frecuencia propuesta.

Durante la realización del ejercicio de biofeedback de la VFC no se reportó en ninguno de los voluntarios signos de hiperventilación u otro tipo de molestia relacionada con la intervención.

6.2 Medidas descriptivas

En esta investigación participaron 20 voluntarios, 10 hombres y 10 mujeres, teniendo una participación igualitaria por conveniencia. La media de edad en las mujeres fue de 51 años y en los hombres de 38,4 años.

En la tabla 6.1 se muestran los valores descriptivos en relación a la media de los registros en la VFC obtenidas en mujeres y en la tabla 6.2 los valores obtenidos en hombres. El RR fue mayor tanto antes como después de la intervención en las mujeres, mientras que la FC fue mayor en los hombres. Las variables del dominio del tiempo SDNN, RMSSD, NN50, la del dominio de la frecuencia HF y las medidas no lineales SD1

y SD2 en el registro previo a la intervención presentaron mayores valores en las mujeres, pero posterior a la intervención con biofeedback, fueron mayores en los hombres con relación a las mujeres. El caso inverso ocurrió con las variables del dominio de la frecuencia LF y LF/HF, en donde los valores previos en hombres fueron mayores, pero el registro posterior a la intervención fue mayor en las mujeres. Los valores promedio de estrés para los dos grupos fueron similares.

Tabla 6-1: Respuestas de la VFC en mujeres.

Mujeres		
Variable	**Media del registro previo**	**Media del registro post-intervención**
RR (ms)	807,7 (98,936)	820,1 (85,719)
FC (latidos)	75,3 (9,798)	73,9 (7,475)
SDNN (ms)	41,44 (39,275)	44,8 (21,428)
RMSSD (ms)	42,58 (41,31)	34,07 (14,603)
NN50 (latidos)	35,6 (41,45)	38,2 (44,309)
LF (u.n)	55,575 (19,689)	79,317 (14,631)
HF (u.n)	44,37 (19,69)	20,636 (14,604)
LF/HF	2,0284 (2,456)	7,5325 (6,884)
SD1 (ms)	30,13 (29,264)	24,12 (10,358)
SD2 (ms)	49,94 (47,736)	57,95 (29,97)
Estrés	12,74 (5,117)	11,1 (3,706)

Tabla 6-2: Respuestas de la VFC en hombres.

Hombres		
Variable	**Media del registro previo**	**Media del registro post-intervención**
RR (ms)	802,2 (141,91)	808,3 (100,092)
FC (latidos)	77,3 (14,7877)	76 (10,77)
SDNN (ms)	37,01 (17,1916)	63,99 (36,6)
RMSSD (ms)	38,8 (27,05)	48,6 (52,72)
NN50 (latidos)	26 (38,54)	45,4 (36,14)
LF (u.n)	62,926 (20,675)	77,489 (20,92)
HF (u.n)	37,002 (20,535)	22,439 (20,71)
LF/HF	3,0797 (3,1435)	7,1633 (6,501)
SD1 (ms)	27,46 (19,1497)	34,42 (37,32)
SD2 (ms)	43,8 (17,111)	81,72 (40,412)

Estrés	12,79 (6,8837)	10,56 (4,8519)

6.3 Resultados de la VFC antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC

Se realizaron pruebas de Wilcoxon pareadas para encontrar diferencias entre los grupos antes y después de realizar la intervención. Se utilizó este tipo de prueba no paramétrica debido a que el tamaño de muestra no es suficientemente grande para suponer que la variable tiene una distribución normal. Las pruebas se realizaron con un nivel de confianza del 90%.

Aunque se observan diferencias en la media del intervalo RR, aumentando éste en ambas poblaciones posterior a la intervención, siendo más evidente en mujeres (figura 6-3), el valor p demuestra que no es significativo (mujeres 0.7695 y hombres 0.5226).

La disminución de la FC después del biofeedback fue similar en hombres y en mujeres (figura 6-4), sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (valor p en mujeres 0.593 y hombres 0.5226).

Figura 6-3: Media del intervalo RR en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.

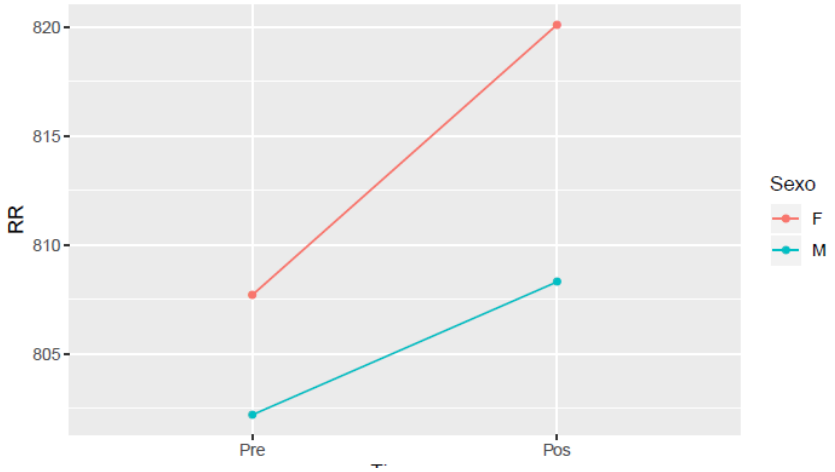
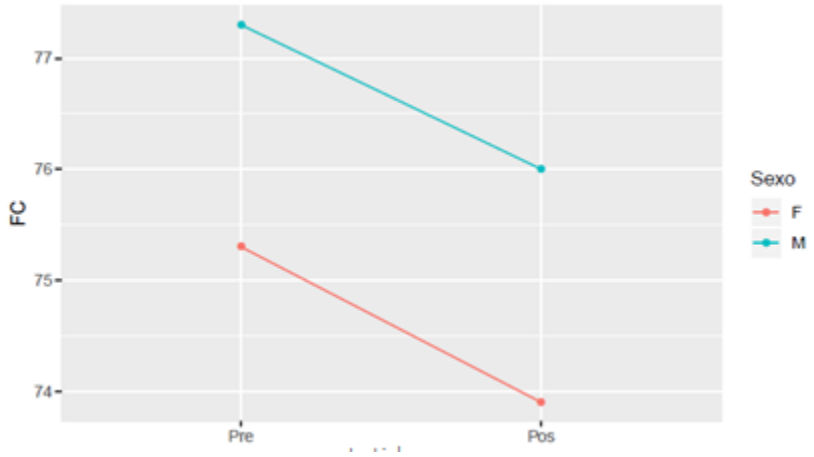
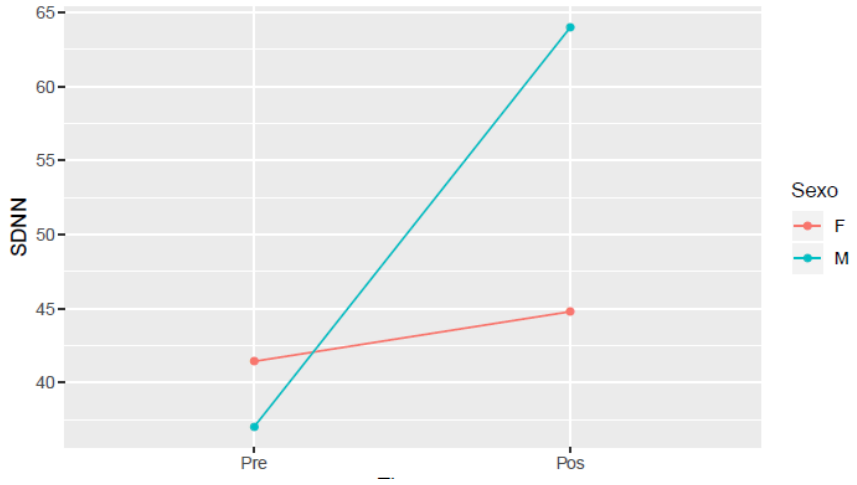


Figura 6-4: Frecuencia cardiaca en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



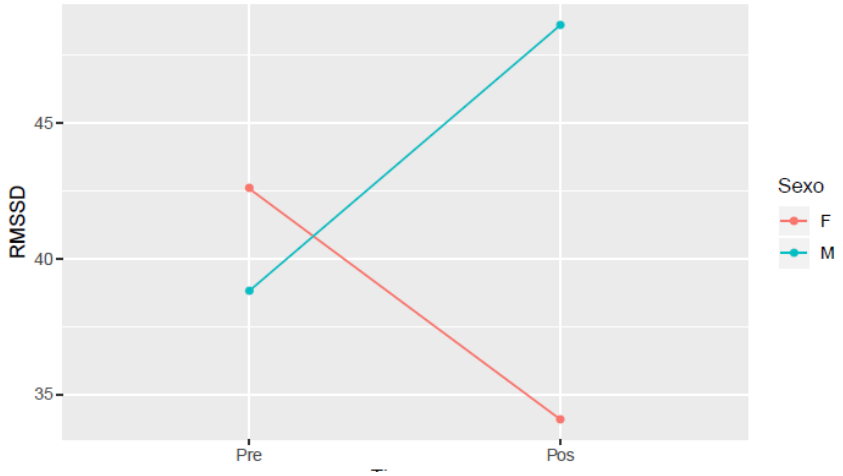
El SDNN aumentó en hombres y mujeres, y mostró una diferencia estadísticamente significativa en hombres antes y después de la intervención con biofeedback, con valor p de 0.01367, mientras que en las mujeres no se replicó esta diferencia (figura 6-5).

Figura 6-5: SDNN en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



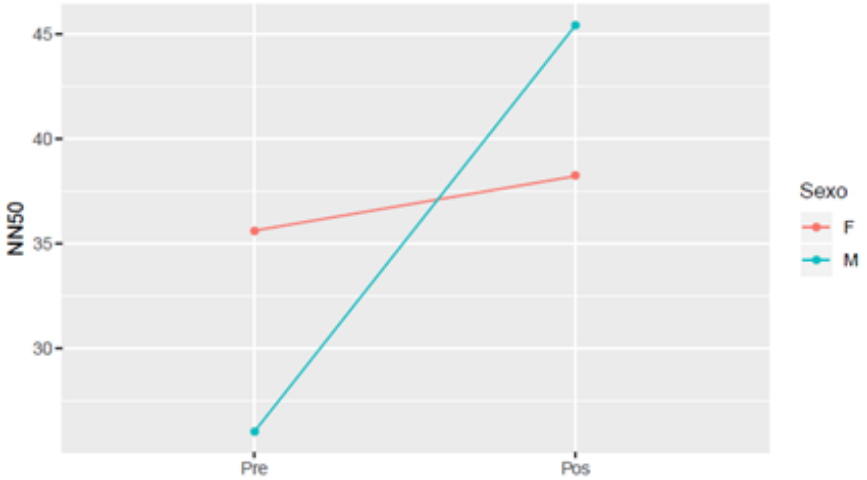
El RMSSD presentó un comportamiento diferente entre mujeres y hombres. Mientras que en las mujeres posterior a la intervención disminuyó, en los hombres aumentó. Ambos cambios no representaron diferencias estadísticamente significativas (figura 6-6)

Figura 6-6: RMSSD en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



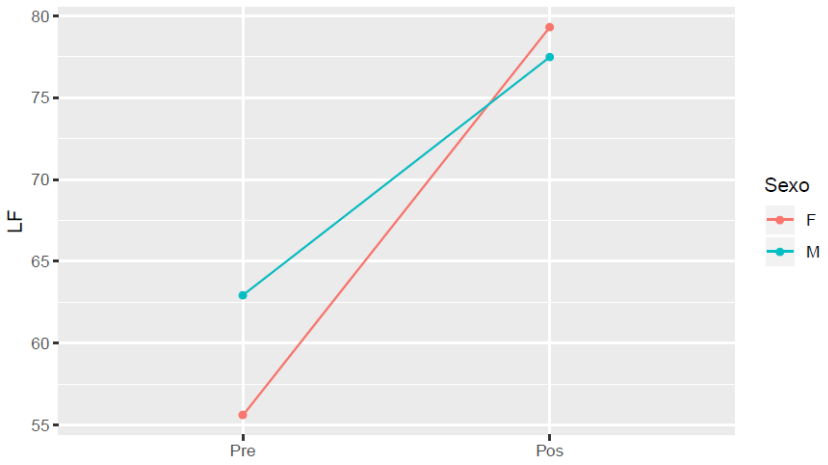
El NN50 aumento más en los hombres que en las mujeres posterior a la intervención, sin embargo este cambio no constituye una diferencia estadísticamente significativa (valor p en mujeres 1, hombres 0.1383) (figura 6-7).

Figura 6-7: NN50 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



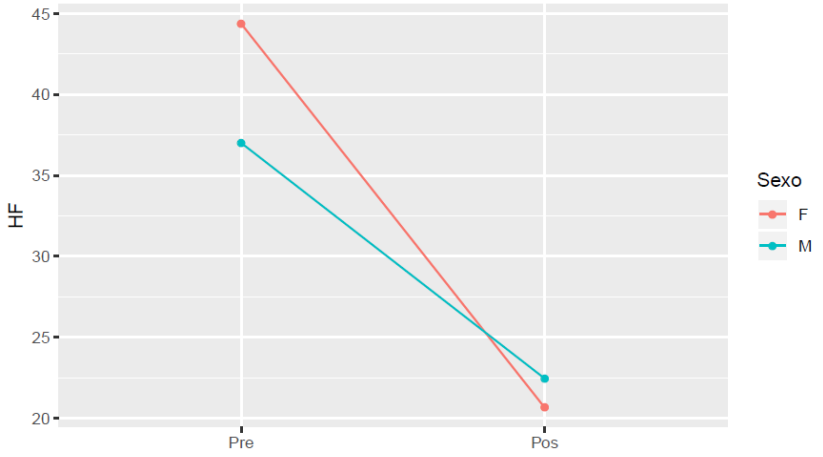
Las medidas del dominio de la frecuencia presentaron cambios estadísticamente significativos en ambos grupos. LF aumentó posterior a la intervención, mostrando valor p de 0.01953 en mujeres y 0.01367 en hombres (figura 6-8).

Figura 6-8: LF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



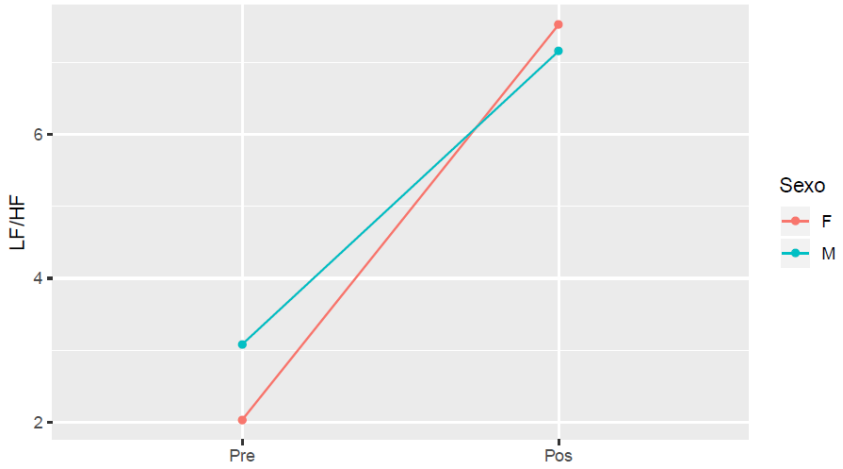
HF disminuyó tanto en mujeres como en hombres posterior a la intervención con biofeedback de la VFC (figura 6-9), siendo una diferencia significativa, con valor p en mujeres de 0.01953 y de 0.01367 en hombres.

Figura 6-9: HF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



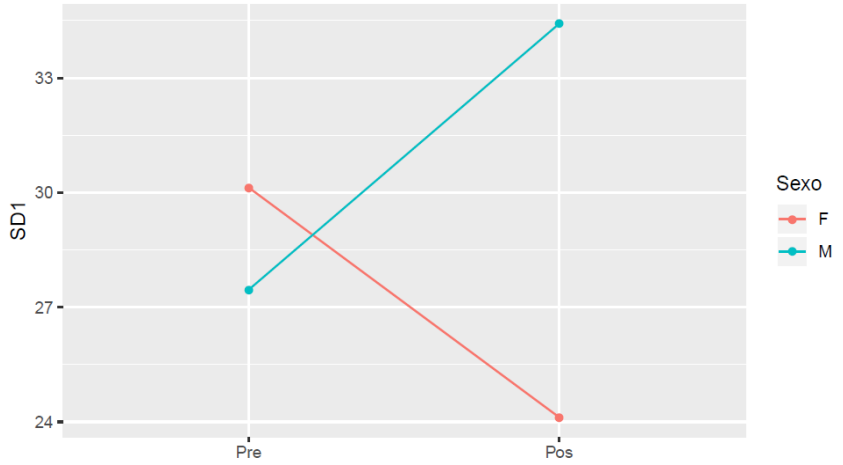
Se registró un aumento estadísticamente significativo en el LF/HF posterior al biofeedback (figura 6-10), con valores p de 0.03711 en mujeres y 0.0039 en hombres.

Figura 6-10: LF/HF en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



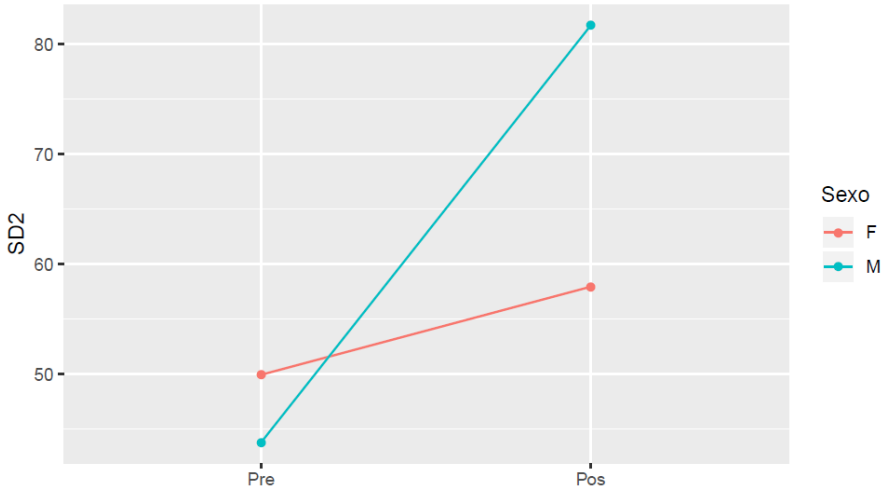
Los resultados de SD1 muestran resultados contradictorios entre mujeres y hombres. Mientras que las mujeres tuvieron un descenso en los valores, los hombres registraron un aumento del SD1 (figura 6-11), aunque en ambos casos no fue estadísticamente significativo.

Figura 6-11: SD1 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



Los valores de SD2 aumentaron en las dos poblaciones (figura 6-12), sin embargo este aumento únicamente fue estadísticamente significativo en los hombres con un valor p de 0.005859

Figura 6-12: SD2 en hombres y mujeres antes y después de la intervención con biofeedback en la VFC.



En la tabla 6-3 se resumen los valores p de mujeres y hombres, resultado del análisis de los grupos antes y después de realizar la intervención con biofeedback de la VFC, a través de las pruebas de Wilcoxon pareadas.

Tabla 6-3: Diferencias entre los grupos antes y después de realizar la intervención con biofeedback de la VFC.

Variable	Valor p mujeres	Valor p hombres
RR	0.5226	0.7695
FC	0.5226	0.593
SDNN	0.1309	**0.01367**
RMSSD	0.9219	0.4922
NN50	1	0.1383
LF	**0.01953**	**0.01367**
HF	**0.01953**	**0.01367**
LF/HF	**0.03711**	**0.0039**
SD1	0.9219	0.5073

SD2	0.1309	**0.005859**
Estrés	0.1934	0.375

.

6.4 Correlación con los datos de la escala THI

Con los datos resultantes de la escala THI, se ajustó un modelo gradado de teoría de respuesta al ítem para estimar el valor del tinnitus como un trazo latente (dado que los valores de las escalas son números que representan categorías y no tendría sentido hacer operaciones matemáticas entre ellas). Con el valor del trazo, se hicieron pruebas de correlación entre cada una de las variables provenientes de la VFC. Se realizó una prueba de correlación de Kendall, debido al poco tamaño de muestra.

Tabla 6-4: Correlación de la VFC y el THI antes y después de la intervención con biofeedback en mujeres.

Variable objetiva	**Variable subjetiva**	**Mujeres previo a la intervención**		**Mujeres posterior a la intervención**	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
RR	THI	0.2	0.4843	0.06	0.8618
FC	THI	-0.1797	0.4725	-0.068	0.7868
SDNN	THI	0.06	0.8618	-0.06	0.8618
RMSSD	THI	-0.1797	0.4725	-0.2	0.4843
NN50	THI	-0.2045	0.4171	-0.2696	0.2812
LF	THI	0.06	0.8618	-0.02	1
HF	THI	-0.06	0.8618	0.02	1
LF/HF	THI	0.06	0.8618	-0.02	1
SD1	THI	-0.2	0.4843	-0.2	0.4843
SD2	THI	0.06	0.8618	-0.02	1
Estrés	THI	0.02	1	0.24	0.3807

No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables de la VFC y las respuestas de autopercepción reportadas por los voluntarios en el THI, antes ni después de practicar el biofeedback de la VFC en el grupo de mujeres (tabla 6-4).

En la correlación entre las variables del sistema nervioso autónomo y el reporte de los hombres que participaron en el estudio, se observó una correlación positiva entre el RR y el puntaje del THI y una correlación negativa entre la FC y el THI posterior a la intervención, ambas estadísticamente significativas. No se hallaron otras correlaciones con un valor p suficiente (tabla 6-5).

Tabla 6-5: Correlación de la VFC y el THI antes y después de la intervención con biofeedback en hombres.

Variable objetiva	**Variable subjetiva**	**Hombres previo a la intervención**		**Hombres posterior a la intervención**	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
RR	THI	0.37	0.1557	**0.46**	**0.0725**
FC	THI	-0.37	0.1557	**-0.4944**	**0.0482**
SDNN	THI	-0.24	0.3807	-0.24	0.3807
RMSSD	THI	-0.06	0.8618	-0.2	0.4843
NN50	THI	0.068	0.7868	-0.11	0.7275
LF	THI	0.28	0.2912	0.24	0.3807
HF	THI	-0.28	0.2912	-0.24	0.3807
LF/HF	THI	0.28	0.2912	0.24	0.3807
SD1	THI	-0.06	0.8618	-0.2	0.4843
SD2	THI	-0.28	0.2912	-0.2	0.4843
Estrés	THI	0.15	0.6007	0.2696	0.2812

Se analizó si la variable edad presentaba correlación con las variables HF como indicador de la actividad parasimpática, LF/HF y estrés como indicadores de actividad simpática y el autoreporte de los pacientes sobre su incapacidad percibida a través del THI- En mujeres no se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa (tabla 6-6).

Tabla 6-6: Correlación entre la edad y otras variables en mujeres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC.

Variables		**Mujeres previo a la intervención**		**Mujeres posterior a la intervención**	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
Edad	HF	-0,1797	0,4725	-0,0449	0,8575
	Estrés	0,3595	0,1508	0,1348	0,59

	THI	-0,2247	0,3692	--	--
	LF/HF	0,1797	0,4725	0,0449	0,8575

En el grupo de los hombres, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad y HF, y una correlación positiva entre LF/HF, ambas en el registro previo a la intervención que desapareció con la tarea de biofeedback (tabla 6-7).

Tabla 6-7: Correlación entre la edad y otras variables en hombres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC.

Variables		**Hombres previo a la intervención**		**Hombres posterior a la intervención**	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
Edad	HF	-0,5393	**0,0311**	-0,3146	0,2087
	Estrés	-0,0898	0,7194	0,2954	0,2412
	THI	0,4045	0,106	--	--
	LF/HF	0,5393	**0,0311**	0,3146	0,2087

En las mujeres tampoco se encontró ninguna correlación significativa entre el tiempo de evolución del tinnitus y HF, estrés, THI y LF/HF (tabla 6-8).

Tabla 6-8: Correlación entre la evolución del tinnitus y otras variables en mujeres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC.

Variables		**Mujeres previo a la intervención**		**Mujeres posterior a la intervención**	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
Evolución del tinnitus	HF	-0,2247	0,3692	0,3595	0,1508
	Estrés	-0,2247	0,3692	0	1
	THI	0,1348	0,59	--	--
	LF/HF	0,2247	0,3692	-0,3595	0,1508

En los hombres se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el tiempo de evolución del tinnitus y HF, así como una correlación positiva entre el tiempo de evolución del tinnitus y LF/HF. Estas correlaciones se mantuvieron antes y después de la intervención.

Tabla 6-9: Correlación entre la evolución del tinnitus y otras variables en hombres, antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC.

Variables		Hombres previo a la intervención		Hombres posterior a la intervención	
		Correlación	**Valor p**	**Correlación**	**Valor p**
Evolución del tinnitus	HF	-0,7191	**0,004**	-0,4494	**0,0725**
	Estrés	0,1797	0,4724	0,2954	0,2412
	THI	0,2696	0,2812	--	--
	LF/HF	0,7191	**0,004**	0,4494	**0,0725**

6.5 Análisis de la Escala Visual Análoga antes y después de la intervención.

Para analizar los cambios de percepción de molestia del tinnitus en los voluntarios, se aplicó la EVA antes y después de la intervención con biofeedback de la VFC. Se utilizó una prueba de Wilcoxon pareada y con un valor p para ambos grupos de 0.0019, existe suficiente evidencia estadística para decir que en efecto, existe un cambio antes y después de la intervención. La figura 6-12 muestra los resultados de cada una de las mujeres antes y después del biofeedback y la figura 6-13 muestra los resultados en hombres.

Figura 6-13: Resultados de la EVA en mujeres.

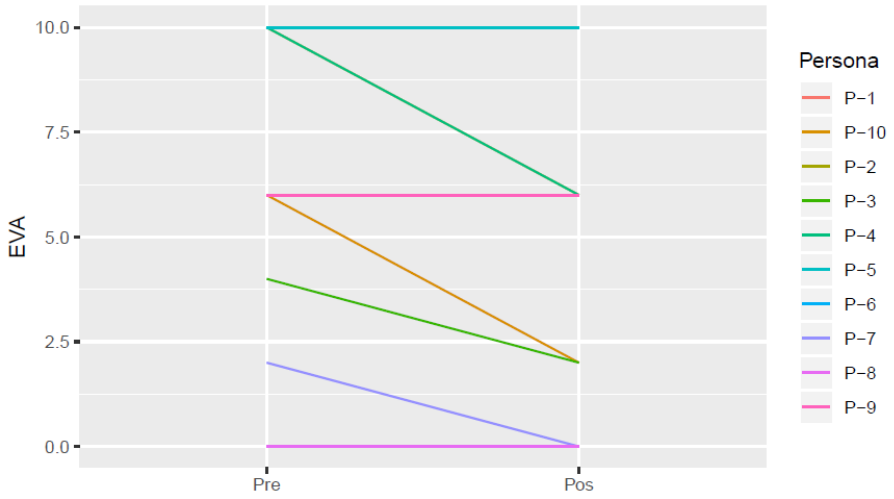
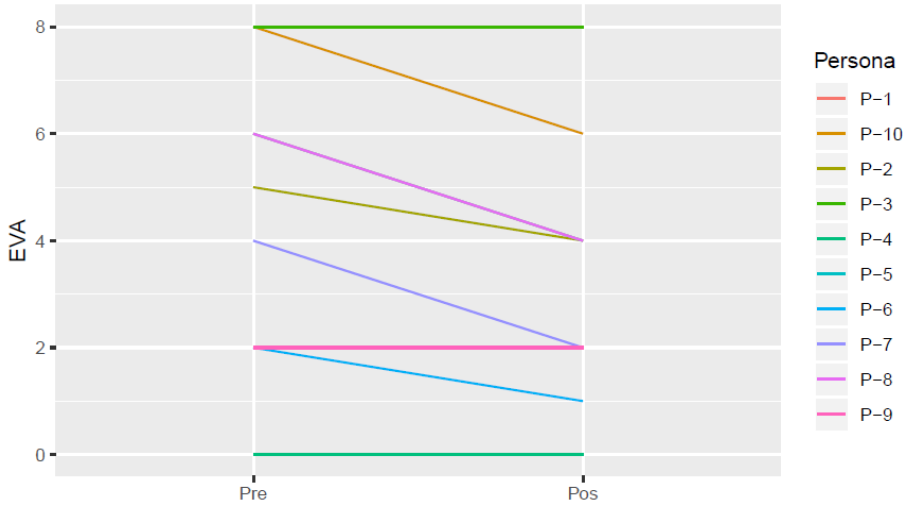


Figura 6-14: Resultados de la EVA en hombres.



7. Discusión

El presente estudio confirma lo expresado por estudios como el de Canlon et al[220]., quienes refieren la asociación entre los problemas auditivos y el estrés. Este hallazgo resulta más relevante teniendo en cuenta que varios autores predicen que las alteraciones auditivas serán más comunes en el futuro por el aumento de la exposición a ruido ambiental y recreativo[221,222]. En la revisión de los antecedentes investigativos en diversas bases de datos, se observó que pocos estudios que han utilizado la FC o la VFC como marcadores de la función de SNA basal en el tinnitus crónico. Dos estudios informaron una disminución del VFC y un predominio relativo de la rama simpática del SNA en pacientes con tinnitus[223,224], mientras que un estudio adicional no detectó diferencias en la actividad del SNA basal entre los controles y los pacientes ancianos con tinnitus[225].

7.1 Sexo y VFC

Esta investigación, a diferencia del meta-análisis realizado por Koenig et al[226]., mostró que los registros de los intervalos RR fueron mayores en las mujeres que en los hombres y la FC fue menor en mujeres que en hombres, sin embargo las diferencias halladas en este estudio entre ambos sexos no fueron estadísticamente significativas y de acuerdo al estudio para registros cortos de Nunan et al[227], los valores para ambos grupos aunque estuvieron debajo de la media establecida en dicha investigación, se encuentran dentro de los límites determinados. La media del SDNN en las mujeres antes de la intervención con biofeedback fue mayor que en los hombres, lo cual concuerda con lo reportado por Koening et al[226], sin embargo posterior al biofeedback, este valor aumentó

significativamente en los hombres, sobrepasando el valor que se obtuvo en las mujeres con la misma intervención.

La potencia total de LF fue menor en las mujeres antes de la intervención, que se correlaciona con el estudio de Koening et al[226]., quienes reportan menores valores en relación a los hombres, al igual que el estudio en atletas realizado por Berkoff et al[228]; pero posterior a la intervención aumentó incluso por encima del límite superior de los valores normativos dados por Nunan et al[227], este aumento también fue evidente en los hombres. El registro del LF/HF fue mayor en los hombres antes de la intervención, que corresponde con los resultados citados, pero posterior a la intervención fue ligeramente superior en las mujeres. En el valor basal la potencia de HF y del NN50 fue mayor en las mujeres, como también lo reporta el meta-análisis de Koening et al[226] y el estudio de Berkoff et al[228], pero posterior al biofeedback fue mayor en los hombres.

7.2 Edad y VFC

A diferencia del estudio de Abhishekh et al[229], quienes reportaron disminución en la VFC en el dominio del tiempo con la edad, y de los estudios de Bonnemeier et al[230] y Almeida-Santos et al.[231], quienes encontraron una disminución lineal en el SDNN con la edad, en el presente estudio no se encontraron cambios significativos en este dominio. En cambio sí se halló una correlación en el dominio de la frecuencia en los hombres, negativa entre la edad y HF, y positiva entre edad y LF/HF únicamente antes de la intervención, mostrando así un dominio de la actividad simpática antes de iniciar el biofeedback de la VFC que se modificó posterior a su aplicación.

En las mujeres no se hallaron correlaciones positivas ni negativas entre la edad y los parámetros analizados de la VFC.

7.3 Evolución del tinnitus y VFC

En el grupo de mujeres no se halló correlación entre el tiempo de evolución del tinnitus y los índices de la VFC, ni antes ni después de la intervención con biofeedback. En los

hombres en cambio sí se encontró una correlación negativa entre el tiempo de evolución del tinnitus y el índice parasimpático HF, a su vez que se halló una correlación positiva con LF/HF, tanto antes como después de la intervención, mostrando así correlación significativa entre una mayor duración del tinnitus y el aumento de la actividad simpática del SNA. Este resultado apoya los hallazgos del estudio de Gomaa et al[210], quienes en su estudio de 2014 reportaron la existencia de una correlación entre la gravedad del estrés y la duración del tinnitus.

7.4 Diferencias en la VFC antes y después de la tarea de biofeedback

Tanto en el grupo de hombres como en el de mujeres se observó un aumento del intervalo RR posterior al biofeedback y una disminución de la FC. Aunque estas diferencias podrían indicar un cambio en el predominio simpático de los pacientes con tinnitus posterior a la intervención, esto no se puede concluir ya que las diferencias no son estadísticamente significativas.

En ambos grupos, hubo un aumento del SDNN pero éste solo fue estadísticamente significativo en los hombres. Este hallazgo también fue observado en el estudio de Hallman et al[232] en sujetos con dolor crónico, en el estudio de Chalaye et al[233], en el cual sujetos sometidos a un experimento de sensibilidad térmica presentaron mayor umbral de dolor al practicar respiración lenta, lo cual no ocurrió en la medición con una frecuencia respiratoria normal, y en el estudio de Kudo et al[234] donde el SDNN fue mayor en el grupo que practicó biofeedback en comparación al grupo control. Este cambio da cuenta de una activación parasimpática con significancia en los hombres.

En parámetro RMSSD presentó un comportamiento paradójico entre los dos grupos aunque en ninguno de los casos éste fue estadísticamente significativo, pues mientras en las mujeres disminuyó posterior al biofeedback, en los hombres aumentó. La disminución del RMSSD se correlaciona con el estudio de Deschodt-Arsac et al[235], quienes expusieron un grupo de atletas a estrés cognitivo y aplicaron biofeedback de la VFC y

hallaron una disminución del RMSSD en el grupo que lo practicó, mostrando así un aumento de la actividad parasimpática.

Al igual que el estudio de Siepmann et al[236] en pacientes con depresión, posterior al biofeedback se registró un aumento del NN50, el cual fue mayor en los hombres aunque no fue estadísticamente significativo.

El análisis del dominio de la frecuencia presentó diferencias estadísticamente significativas y reveló un fuerte aumento de la potencia de la LF para ambos grupos durante la tarea de biofeedback. Este aumento coincide con el estudio de Chalaye et al[224]. Este incremento se explica por el fenómeno que ocurre naturalmente cuando la respiración disminuye y las oscilaciones asociadas con ASR (que generalmente se expresan en el componente de HF) se superponen con las oscilaciones de FC lentas (componente de LF). Este fenómeno está directamente relacionado con las oscilaciones respiratorias y también indica la actividad cardíaca vagal.

Aunque en condiciones de respiración normales, la potencia LF no está relacionada con la respiración[192] y el segundo pico se observa en el rango de HF (0.15-0.4 Hz) que refleja la actividad vagal responsable de mediar la ASR[158], cuando la frecuencia respiratoria disminuye (a aproximadamente 6 respiraciones/minuto), las oscilaciones de HF cambian al rango de LF, lo que crea un aumento agudo en la potencia de LF. Este es un fenómeno robusto que se produce debido a las características de resonancia del sistema cardiovascular[192,237]. El índice HF disminuyó en ambos grupos y LF/HF aumentó, coincidiendo con los hallazgos de Sowder et al[238] en pacientes con dolor abdominal funcional que recibieron biofeedback de la VFC.

De acuerdo con Shaffer et al[164], SD1 mide la VFC a corto plazo en ms y se correlaciona con la sensibilidad barorrefleja, que es el cambio en la duración del intervalo RR por unidad de cambio en la presión arterial y la potencia de HF. A su vez SD2 mide la VFC a corto y largo plazo en ms y se correlaciona con la potencia LF y la sensibilidad barorrefleja. El SD1 no presentó una diferencia estadísticamente significativa posterior al biofeedback, aunque de manera descriptiva se observó una disminución en el grupo de mujeres y un aumento en el grupo de hombres. El SD2 con la intervención aumentó en

ambos sexos, siendo su incremento significativo en los hombres, apoyando así la hipótesis de un aumento de la VFC con el biofeedback.

7.5 Otras correlaciones

No se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los índices de la VFC y la incapacidad generada por el tinnitus reportada por las voluntarias en el THI. En los reportes de los hombres si se halló una correlación positiva entre el valor del intervalo RR posterior a la intervención con biofeedback y el THI, con un valor p de 0.0726. Se registró una correlación negativa entre la FC posterior a la intervención y el THI con un valor p de 0.0402.

No hubo tampoco correlaciones significativas entre la edad, el tiempo de evolución del tinnitus y el THI, tanto en hombres como en mujeres, lo cual contrasta con estudios como el de Gomaa et al[210], quienes refieren en su investigación que si existe una correlación entre la duración del tinnitus y el nivel de depresión y la ansiedad reportada por los pacientes, y entre la edad de los pacientes y la gravedad de la depresión, la ansiedad y el estrés.

Este estudio mostró una diferencia estadísticamente significativa entre el reporte en la EVA antes de realizar la intervención con biofeedback y el reporte con la misma escala inmediatamente después del biofeedback de la VFC, aun cuando hubo voluntarios que no refirieron cambios en sus puntuaciones (figuras 6-13 y 6-14).

Investigadores como Joshi et al[239], Perciavale et al[240] y Christakis et al[241] han encontrado que las intervenciones respiratorias diafragmáticas con diferentes dosis, duración y muestras son eficaces para controlar el estrés fisiológico y psicológico. En estas investigaciones se realizaron sesiones de respiración diafragmática con una frecuencia entre una a 20 sesiones y realizándose desde una sola vez hasta durante nueve meses, mostrando disminuciones significativas en el estrés, lo cual apoya los hallazgos de esta investigación.

8. Conclusiones

Se identificó el efecto que una sesión de biofeedback de la VFC generó en un grupo de 20 voluntarios que presentaban tinnitus permanente con un grado de incapacidad moderado. Aunque los alcances de este estudio son solamente descriptivos por el tamaño de la muestra, esta investigación permite establecer que una intervención con biofeedback de la VFC genera cambios en las medidas fisiológicas del SNA y en el autoreporte de molestia generada por el tinnitus en los voluntarios que participaron.

Los índices de la VFC que presentaron un cambio estadísticamente significativo fueron los relacionados con el dominio de la frecuencia (LF, HF y LF/HF) tanto en hombres como en mujeres, lo cual se correlaciona con otras investigaciones sobre biofeedback de la VFC. El análisis de este cambio no se puede realizar de manera aislada, pues aunque el aumento de LF se correlaciona con un aumento de la actividad simpática, cuando se realizan modificaciones en la frecuencia respiratoria, como en una tarea de biofeedback de la VFC, aumenta la potencia de LF, lo que indica actividad cardíaca vagal que a su vez da cuenta de un predominio parasimpático por efecto de las características de resonancia del sistema cardiovascular.

Solamente en los hombres se hallaron diferencias significativas en los índices SDNN del dominio del tiempo y en SD2 de las medidas no lineales. Además expresaron correlaciones significativas entre la edad, la evolución del tinnitus y los índices HF y LF/HF antes de la intervención, lo que muestra que entre mayor es la edad y el tiempo de evolución del tinnitus hay un aumento del predominio simpático. Estos hallazgos muestran que los hombres presentaron una mayor variabilidad que las mujeres.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el reporte en la EVA antes y después de la sesión con biofeedback, lo que demuestra que los cambios registrados en la VFC en especial en el dominio de la frecuencia, se correlacionan con un percepción de disminución de la molestia del tinnitus posterior a la intervención.

Estos hallazgos indican que el biofeedback de la VFC, incluso si se aplica durante una sola sesión de corta duración, puede disminuir el estrés y la molestia de los pacientes con tinnitus, lo cual puede estar asociado a la modulación de la ASR.

Teniendo en cuenta los resultados reportados en el THI y las comorbilidades asociadas al estrés como la depresión y la ansiedad, deben tenerse en cuenta en la evaluación y el tratamiento de pacientes con tinnitus.

Este estudio es uno de los primeros que analizó el biofeedback de la VFC en pacientes con tinnitus crónico y puede ser un punto de referencia para investigaciones que apliquen esta intervención en un mayor número de usuarios, con grupos control y población aleatorizada donde se analicen otros indicadores de estrés, para que de esta manera se pueda llegar a conclusiones inferenciales.

Encontrar intervenciones de bajo costo como el biofeedback de la VFC que permiten disminuir el estrés psicológico y fisiológico de los pacientes con tinnitus, puede mejorar la calidad de vida de estos usuarios y reducir los costos económicos y sociales.

9. Bibliografía

[1] Maes, I.H.L., Cima, R.F.F., Vlaeyen, J.W., Anteunis, L.J.C., Joore, M.A., 2013. Tinnitus: a cost study. Ear Hear. 34, 508–514.

[2] Davis A, Refaie AE. Chapter 1: Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS, editor. Tinnitus Handbook. San Diego: Singular Publishing Group; 2000. p. 1–24

[3] Hall DA, Haider H, Szczepek AJ, Lau P, Rabau S, Jones-Diette J, et al. Systematic review of outcome domains and instruments used in clinical trials of tinnitus treatments in adults. Trials. 2016;17(1):270.

[4] Trevis KJ, McLachlan NM, Wilson SJ. Psychological mediators of chronic tinnitus: The critical role of depression. J Affect Disord [Internet]. 2016;204:234–40.

[5] Hall DA, Láinez MJ, Newman CW, Sanchez TG, Egler M, Tennigkeit F, et al. Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. BMC Health Serv Res. 2011;11(1):302. doi:10.1186/1472-6963-11-302. PubMed PMID: 22053947, PubMed Central PMCID: PMC3227628

[6] Jastreboff PJ (1990). Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. Neurosci Res 8:221–254

[7] Suckfüll M, Althaus M, Ellers-Lenz B, Gebauer A, Gortelmeyer R, Jastreboff PJ, Moebius HJ, Rosenberg T, Russ H, Wirth Y, Krueger H (2011) A randomized, double-blind, placebo-con- trolled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ner- amexane in patients with moderate to severe subjective tinnitus. BMC Ear Nose Thro at Disord 11:1

[8] Dauman R. Acouphènes: mécanismes et aproche clinique. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tousdroits reserves), Oto-rhino-laryngologie, 20-180-A-10, 1997, 8p.

[9] Hazell JW. Models of tinnitus: generation, perception, clinical implications. In: Vernon JA, Moller AR eds. Mechanisms of tinnitus. Boston: Allyn and Bacon, 1995 : 57-72

[10] Knipper, M., Zimmermann, U., Müller, M., (2010). Molecular aspects of tinnitus. Hear. Res. 266, 60-69.

[11] Herráiz C. (2005) Mecanismos fisiopatológicos en la génesis y cronificación del acúfeno. Acta Otorrinolaringol Esp. Oct;56(8):335-42

[12] Norena A, Micheyl C, Chery-Croze S, Collet L (2002) Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. Audiol Neurootol 7:358–369

[13] Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T (2012) Relationship between audiometrics lope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. PLoSOne 7:34878

[14] Epp B, Hots J, Verhey JL, Schaette R (2012) Increased intensity discrimination thresholds in tinnitus subjects with a normal audiogram. J AcoustSoc Am 132:EL196–EL201

[15] Tan CM, Lecluyse W, McFerran D, Meddis R (2013) Tinnitus and patterns of hearingloss. J Assoc Res Otolaryngol 14:275–282

[16] McCombe, A., Baguley, D., Coles, R., et al. (2001). Guidelines for the grading of tinnitus severity: The results of a working group commis- sioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. Clin Otolaryngol Allied Sci, 26(5), 388–393

[17] Eggermont JJ (2007) Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditorycortex. Hear Res 229:69–80

[18] Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA (2010) Ringingears: the neuroscience of tinnitus. J Neurosci 10:14972–14979

[19] Tass PA, Adamchic I, Freund HJ, von Stackelberg T, Haupt- mann C et al (2013) Rebuttalto reply by G. Rucker and G. Anteson Tass, ‘‘Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation’’, Restor Neurol Neurosci. 30(2) (2012). Restor Neurol Neurosci 31:235–237

[20] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B (2011) Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc Natl Acad Sci USA 108:8075–8080

[21] Galazyuk AV, Wenstrup JJ, Hamid MA (2012) Tinnitus and underlying brain mechanisms. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 20:409–415

[22] Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P (2009) Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. Hear Res 255:1–13

[23] Sahley TL, Nodar RH (2001). A biochemical model of peripheral tinnitus. Hearing Research;152(1-2):43-54.

[24] Jastreboff, P. J., & Hazell, J. W. P. (2004). Tinnitus Retraining Therapy: Implementing the Neurophysiological Model. Cambridge: Cambridge University Press.

[25] Noreña, A.J., Farley, B.J., (2013). Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. Hear. Res. 295, 161–171

[26] De Ridder, D., Vanneste, S., Freeman, W., (2014). The Bayesian brain: phantompercepts re- solve sensory uncertainty. Neurosci. Biobehav. Rev. 44, 4–15

[27] Fecteau, J.H., Munoz, D.P., (2006). Salience, relevance, and firing: a priority map for target selection. Trends Cogn. Sci. 10, 382–390.

[28] De Ridder, D., Elgoyhen, A.B., Romo, R., Langguth, B., (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc. Natl. Acad. Sci. 108, 8075–8080.

[29] Dehaene, S., Changeux, J.-P., Naccache, L., Sackur, J., Sergent, C., (2006). Conscious, pre- conscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. Trends Cogn. Sci. 10, 204–211

[30] Zenner HP, Pfister M, Birbaumer N (2006) Tinnitus sensitiza tion: sensory and psychophysiological aspects of a new pathway of acquired centralization of chronic tinnitus. Otol Neurotol 27:1054–1063

[31] Eggermont JJ (2007) Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditory cortex. Hear Res 229:69–80

[32] Galazyuk AV, Wenstrup JJ, Hamid MA (2012) Tinnitus and underlying brain mechanisms. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 20:409–415

[33] Adjamian P, Sereda M, Hall DA (2009) The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. Hear Res 253:15–31

[34] Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P (2009) Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. Hear Res 255:1–13

[35] Oiticica J, Bittar RS (2014) Tinnitus prevalence in thecity of Sao Paulo city. Braz J Otorhinolaryngol 14:1808–8694

[36]Martinez C, Wallenhorst C, McFerran D, Hall DA (2014) Incidencerates of clinically significant tinnitus: 10-year trendfrom a cohortstudy in England. EarHear36(3):e69-75

[37]Davis A, Coles RR, Smith P, Spencer HS. Factors influencing tinnitus report in Great Britain. In : Aran JM, Dauman R eds. Tinnitus 91 :Proceedings of the fourth international tinnitus seminar. Amsterdam : Kugler, 1992 : 239-243

[38]Kamalski, D. M., Hoekstra, C. E., van Zanten, B. G., et al. (2010). Measuring disease-specific health-related quality of life to evaluate treatment outcomes in tinnitus patients: A systematic review. Otolaryn- gol Head Neck Surg, 143, 181–185.

[39]Heller AJ. (2003). Classification and epidemiology of tinnitus. OtolaryngolClin North Am; 36:239–248.

[40]Herraiz C, Diges I, Cobo P, Aparicio JM, Toledano A (2010) Auditory discrimination training for tinnitus treatment: the effect of different paradigms. Acta OtoLaryngol 126:80–83

[41]Otsuka K, Pulec JL, Suzuki M. Assessment of intravenous lidocaine for thereatment of subjective tinnitus. Ear Nose Throat J 2003; 82: 781-4.

[42] Zenner H-P, Delb W, Kröner-Herwig B, Jäger B, Peroz I, Hesse G, et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2017;274(5):2079–91.

[43] Hoare D, Stacey PC, Hall DA (2010) The efficacy of auditory perceptual training for tinnitus: a systematic review. Ann Behav Med 40:313–324

[44] Yang JX, Xiang KW, Zhang JP, Zhang YX, Jiang FX (2012) Spinal balancing intervention in the treatment of tinnitus: a randomized controlled study. Zhongguo Zhen Jiu 32:882–886

[45] Freesmeyer WB, Fussnegger MR, Ahlers MO (2005) Diagnostic and therapeutic-restorative procedures for masticatory dysfunc- tions. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg 4:19

[46] Nyenhuis N, Golm D, Kro¨ner-Herwig B (2013) A systematic review and meta-analysis on the efficacy of self-help interven- tions in tinnitus. Cogn Behav Ther 42:159–169

[47] Drew S, Davies E (2001) Effectiveness of Ginkgo biloba in treating tinnitus: double blind, placebo controlled trial. BMJ 322:73–79

[48] Galazyuk AV, Wenstrup JJ, Hamid MA (2012) Tinnitus and underlying brain mechanisms. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 20:409–415

[49] Roland P, Nergard C (2012) Ginkgo biloba—effect, adverse events and drug interaction. Tidsskr Nor Laegeforen 132:956–959

[50] Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, In SM, Kim JY, Bae KH, Choung YH (2013) Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. Laryngoscope 123:2817–2822

[51] Topak M, Sahin-Yilmaz A, Ozdoganoglu T, Yilmaz HB, Ozbay M, Kulekci M (2009) Intratympanic methylprednisolone injec- tions for subjective tinnitus. J Laryngol Otol 123:1221–1225

[52] Araujo MF, Oliveira CA, Bahmad FM Jr (2005) Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinni- tus: does it work? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 131:113–117

[53] Suckfüll M, Althaus M, Ellers-Lenz B, Gebauer A, Gortelmeyer R, Jastreboff PJ, Moebius HJ, Rosenberg T, Russ H, Wirth Y, Krueger H (2011) A randomized, double-blind, placebo-con- trolled clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ner- amexane in patients with moderate to severe subjective tinnitus. BMC Ear Nose Throat Disord 11:1

[54] Azevedo AA, Figueiredo RR (2007) Treatment of tinnitus with acamprosate. Prog Brain Res 166:273–277

[55] Sharma DK, Kaur S, Singh J, Kaur I (2012) Role of acamprosate in sensorineural tinnitus. Indian J Pharmacol 44:93–96

[56] Denk DM, Heinzl H, Franz P, Ehrenberger K (1997) Caroverine in tinnitus treatment. A placebo-controlled blind study. Acta Otolaryngol 117:825–830

[57] Domeisen H, Hotz MA, Hausler R (1998) Caroverine in tinnitus treatment. Acta Otolaryngol 118:606–608

[58] Baldo P, Doree C, Molin P, McFerran D, Cecco S (2012) Antidepressants for patients with tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 9:CD003853

[59] Hurtuk A, Dome D, Holloman CH, Wolfe K, Welling DB, Dodson EE, Jacob A (2011) Melatonin: can it stop the ringing? Ann Otol Thinol Laryngol 120:433–440

[60] Rosenberg SI, Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ (1998) Effect of melatonin on tinnitus. Laryngoscope 108:305–310

[61] Sziklai I, Szilvássy J, Szilvássy Z (2011) Tinnitus control by dopamine agonist pramipexole in presbycusis patients: a ran- domized, placebo-controlled double-blind study. Laryngoscope 121:888–893

[62] Jalali MM, Kousha A, Naghavi SE, Soleimani R, Banan R (2009) The effects of alprazolam on tinnitus: a cross-over ran- domized clinical trial. Med Sci Monit 15:55–60

[63] López-González MA, Santiago AM, Esteban-Ortega F (2007) Sulpiride and melatonin decrease tinnitus perception modulating the auditolimbic dopaminergic pathway. J Otolaryngol 36:213–219

[64] Zöger S, Svedlund J, Holgers KM (2006) The effects of ser- traline on severe tinnitus suffering—a randomized, double- blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 26:32–39

[65] Stidham KR, Solomon PH, Roberson JB (2005) Evaluation of botulinum toxin A in treatment of tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg 132:883–889

[66] Sullivan M, Katon W, Russo J, Dobie R, Sakai C (1993) A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus. Effects on depression, disability, and tinnitus symptoms. Arch Intern Med 11:2251–2259

[67] Azevedo AA, Langguth B, de Oliveira PM, Figueiredo RR (2009) Tinnitus treatment with piribedil guided by electro- cochleography and acoustic otoemissions. Otol Neurotol 30:676–680

[68] Mazurek B, Seydel C, Haupt H, Szczepek A, Klapp BF, Schrom T (2009) Integrated intensive treatment of tinnitus: decrease of the tinnitus-related distress during a one-year follow-up study. Gesundheitswesen 71:35–40

[69] Dib GC, Kasse CA, Alves de Andrade T, Gurgel Testa JR, Cruz OL (2007) Tinnitus treatment with Trazodone. Braz J Otorhi- nolaryngol 73:390–397

[70] Liu M, Alafris A, Longo AJ, Cohen H (2012) Irreversible atorvastatin-associated hearing loss. Pharmacotherapy 32:27–34

[71] Piccirillo JF, Finnell J, Vlahiotis A, Chole RA, Spitznagel E Jr (2007) Relief of idiopathic subjective tinnitus: is gabapentin effective? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 133:390–397

[72] Witsell DL, Hannley MT, Stinnet S, Tucci DL (2007) Treatment of tinnitus with gabapentin: a pilot study. Otol Neurotol 28:11–15

[73] Roberts C, Inamdar A, Koch A, Kitchiner P, Dewit O, Merlo- Pich E, Fina P, McFerran DJ, Baguley DM (2011) A random- ized, controlled study comparing the effects of vestipitant or vestipitant and paroxetine combination in subjects with tinnitus. Otol Neurotol 32:721–727

[74] Robinson SK, Viirre ES, Stein MB (2007) Antidepressant therapy in tinnitus. Hear Res 226:221–231

[75] Simpson JJ, Gilbert AM, Weiner GM, Davies WE (1999) The assessment of lamotrigine, an antiepileptic drug, in the treatment of tinnitus. Am J Otol 20:627–631

[76] Hoekstra CE, Rynja SP, van Zanten GA, Rovers MM (2011) Anticonvulsants for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 6:CD007960

[77] Hester TO, Theilman G, Green W, Jones RO (1998) Cyclandelate in the management of tinnitus: a randomized, placebo-controlled study. Otolaryngol Head Neck Surg 118:329–332

[78] Westerberg BD, Roberson JB Jr, Stach BA (1996) A double- blind placebo-controlled trial of baclofen in the treatment of tinnitus. Am J Otol 17:896–903

[79] Paaske PB, Pedersen CB, Kiems G, Sam IL (1991) Zinc in the management of tinnitus. Placebo-controlled trial. Ann Otol Rhinol Laryngol 100:647–649

[80] Hulshof JH, Vermeij P (1987) The effect of nicotinamide on tinnitus: a double-blind controlled study. Clin Otolaryngol Allied Sci 12:211–214

[81] Hulshof JH, Vermeij P (1985) The value of tocainide in the treatment of tinnitus. A double-blind controlled study. Arch Otorhinolaryngol 241:279–283

[82] Bayar N, Bo¨ke B, Turan E, Belgin E (2001) Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. J Otolaryn- gol 30:300–303

[83] Hulshof JH, Vermeij P (1985) The value of tocainide in the treatment of tinnitus. A double-blind controlled study. Arch Otorhinolaryngol 241:279–283

[84] Johnson RM, Brummett R, Schleuning A (1993) Use of alpra- zolam for relief of tinnitus. A double-blind study. Arch Oto- laryngol Head Neck Surg 119:842–845

[85] Cevette MJ, Barrs DM, Patel A, Conroy KP, Sydlowski S, Noble BN, Nelson GA, Stepanek J (2011) Phase 2 study examining magnesium-dependant tinnitus. Int Tinnitus J 16:168–173

[86] Khan M, Gross J, Haupt H, Jainz A, Niklowitz P, Scherer H, Schmidt FP, Klapp BF, Reisshauer A, Mazurek B (2007) A pilot clinical trial of the effects of coenzyme Q10 on chronic tinnitus aurium. Otolaryngol Head Neck Surg 136:72–77

[87] Megwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF (2006) The effects of melatonin on tinnitus and sleep. Otolaryngol Head Neck Surg 1334:210–213

[88] Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Fuentes-Broto L (2011) Drug- mediates ototoxicity and tinnitus: alleviation with melatonin. J Physiol Pharmacol 62:151–157

[89] Savastano M, Brescia G, Marioni G (2007) Antioxidant therapy in idiopathic tinnitus: preliminary outcomes. Arch Med Res 38:456–459

[90] Martinez-Devesa P, Perera R, Theodoulou M, Waddell A (2010) Cognitive behavioural therapy for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 8:CD005233

[91] Kompis M, Pelizzone M, Dillier N, Allum J, Demin N, Senn P (2012) Tinnitus before and 6 months after cochlear implanta- tion. Audiol Neurootol 17:161–168

[92] Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, Jech R, Holcat M, Seidl Z, Raboch J (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. Neuro Endocrinol Lett 31:238–249

[93] Chung HK, Tsai CH, Lin YC, Chen JM, Tsou YA, Wang CY, Lin CD, Jeng FC, Chung JG, Tsai MH (2012). Effectiveness of theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treating chronic tinnitus. Audiol Neurootol 17:112–120

[94] Hoekstra CE, Versnel H, Neggers SF, Niesten ME, van Zanten GA (2013) Bilateral low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the auditory cortex in tinnitus patients is not effective: a randomised controlled trial. Audiol Neurootol 18:362–373

[95] Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, et al. Combined tem- poral and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. Otolaryngol Head Neck Surg 2008; 138: 497-501

[96] Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, Awad EM, Galal O (2008) Cortical excitability and transcallosal inhibition in chronic tinnitus: transcranial magnetic study. Neurophysiol Clin 38:243–248

[97] Pantev C, Rudack C, Stein A, Wunderlich R, Engell A, Lau P, Wollbrink A, Shaykevich A (2014) Study protocol: Mu¨nster tin- nitus randomized controlled clinical trial—2013 based on tailor- made notched music training (TMNMT). BMC Neurol 14:40

[98] Argstatter H, Grapp E, Plinkert P, Bolay HV (2012) Heidelberg neuro-music therapy for chronic-tonal tinnitus-treatment outline and psychometric evaluation. Int J Clin Exp Med. 17:31–41

[99] Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP (2012) Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. Cochrane Database Syst Rev 10:CD004739

[100] Kim JI, Choi JY, Lee DH, Choi TY, Lee MS, Ernst E (2012) Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials. BMC Complement Altern Med 12:97

[101] Dvorkin MA, Cardinali DP. Best & Taylor Bases Fisiológicas de la Práctica Médica. 13" ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2003

[102] McEwen, Bruce S.T (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Research, (886,1-2), 172-189.

[103]González Ramírez MT, Landero Hernández R. Escala de cansancio emocional (ECE) para estudiantes universitarios: propiedades psicométricas en una muestra de México. An Psicol [Internet]. 2007;23(2):253–7.

[104] Selye H. Stress and disease. Science 1955; 122: 625-31.

[105] González B, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. Rev Mex Neuroci. 2002;3(5):273–82.

[106] Nogareda S. Fisiología del estrés. Inst Nac Segur e Hig en el Trab. 2000; 1–6.

[107] Fuchs E, Flugge G. (2003). Chronic social stress: effects on limbic brain structures. Physiol Behav; 79(3):417–427

[108] World Health Organization. Guidelines for the management of conditions specifically related to stress [Internet].Geneva: 2013.

[109] Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvala´n C, Bos R, and Neira M. World Health Organization: Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks. [Internet]. Geneva: 2016

[110] Illing, R.B., Michler, S.A., Kraus, K.S., Laszig, R., (2002). Transcription factor modulation and expression in the rat auditory brainstem following electrical intracochlear stimulation. Exp. Neurol. 175, 226e244

[111] Reisch, A., Illing, R.B., Laszig, R., (2007). Immediate early gene expression invoked by electrical intracochlear stimulation in some but not all types of neurons in the rat auditory brainstem. Exp. Neurol. 208, 193e206.

[112] Sah, P., Faber, E.S., Lopez De Armentia, M., Power, J., (2003). The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol. Rev. 83, 803-834

[113] LeDoux, J., (2007). The amygdala. Curr. Biol. 17, 868-874

[114] Morrison, S.E., Salzman, C.D., (2010). Re-valuing the amygdala. Curr. Opin. Neurobiol. 20, 221-230.

[115] Munoz-Lopez, M.M., Mohedano-Moriano, A., Insausti, R., (2010). Anatomical pathways for auditory memory in primates. Front. Neuroanat. 4, 129.

[116] Weinberger, N.M., (2007). Associative representational plasticity in the auditory cortex: a synthesis of two disciplines. Learn. Mem. 14, 1-16

[117] Marsh, R.A., Fuzessery, Z.M., Grose, C.D., Wenstrup, J.J., (2002). Projection to the inferior colliculus from the basal nucleus of the amygdala. J. Neurosci. 22, 10449-10460.

[118]Langguth, B., (2011). A review of tinnitus symptoms beyond ’ringing in theears’: a calltoaction. Curr. Med. Res. Opin. 27, 1635-1643.

[119] Langguth B, Landgrebe M, Kleinjung T, Sand GP, Hajak G (2011) Tinnitus and depression. World J Biol Psychiatry 12(7):489–500. doi:10.3109/15622975.2011.575178

[120] Malouff JM, Schutte NS, Zucker LA (2011) Tinnitus-related distress: a review of recent findings. Curr Psychiatry Rep 13(1):31–36. doi:10.1007/s11920-010-0163-1

[121]Halford, J.B., Anderson, S.D., (1991). Anxiety and depression in tinnitus sufferers. J. Psychosom. Res. 35, 383-390

[122] Robinson, S.K., Viirre, E.S., Stein, M.B., (2007). Antidepressant therapy in tinnitus. Hear. Res. 226, 221-231

[123]Mühlau, M., Rauschecker, J.P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A.M., Simon, F., Etgen, T., Conrad, B., Sander, D., (2006). Structural brain changes in tinnitus. Cereb. Cortex 16, 1283-1288.

[124]Langguth, B., (2011). A review of tinnitus symptoms beyond ’ringing in theears’: a calltoaction. Curr. Med. Res. Opin. 27, 1635-1643.

[125]Møller, A.R., (2003). Pathophysiology of tinnitus. Otolaryngol. Clin. North Am. 36, 249-266 (v-vi)

[126]Adjamian, P., Sereda, M., Hall, D.A., (2009). The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. Hear. Res. 253, 15-31

[127]Mühlau, M., Rauschecker, J.P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A.M., Simon, F., Etgen, T., Conrad, B., Sander, D., (2006). Structural brain changes in tinnitus. Cereb. Cortex 16, 1283-1288.

[128]Kaltenbach, J.A., Godfrey, D.A., (2008). Dorsal cochlear nucleus hyperactivity and tinnitus: are theyrelated? Am. J. Audiol. 17, S148-S161.

[129]Shulman, A., (1995). A final common pathway for tinnitus - The medial temporal lobesystem. Int. Tinnitus J. 1, 115-126.

[130]Lenhardt, M.L., Shulman, A., Goldstein, B.A., (2008). The role of the insula cortex in the final common pathway for tinnitus: experience using ultra-high-frequencytherapy. Int. Tinnitus J. 14, 13-16

[131] De Ridder, D., Elgoyhen, A.B., Romo, R., Langguth, B., (2011). Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 108, 8075-8080

[132] Sadlier M, Stephens SDG, (2008). Kennedy V. Tinnitus rehabilitation: A mindfulness meditation cognitive behavioural therapy approach. J Laryngol Otol.;122(1):31–7.

[133] Tyler RS, Baker LJ. (1983). Difficulties experienced by tinnitus sufferers. J Speech Hear Disord; 48:150–4

[134] Schaaf, H., Flohre, S., Hesse, G. & Gieler, U. (2014) Chronischer Stress als Einflussgröße bei Tinnitus patienten. HNO 62, 108–114.

[135] Schmitt, C., Patak, M. & Kröner-Herwig, B. (2000). Stress and the onset of sudden hearing loss and tinnitus. Int Tinnitus J. 6, 41.

[136] Baigi, A., Oden, A., Almlid-Larsen, V., Barrenäs, M.-L. & Holgers, K.-M. (2011). Tinnitus in the general population with a focus on noise and stress: a public health study. Ear and Hearing 32, 787–789.

[137] Langguth, B. et al. (2007) Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits. Progress in Brain Research 166, 221–225.

[138] McKenna, L. (2004). Models of tinnitus suffering and treatment compared and contrasted. Audiological Medicine 2, 41–53.

[139] Lanfumey L, Mongeau R, Cohen-Salmon C, Hamon M (2008) Corticosteroid-serotonin interactions in the neurobiological mechanisms of stress-related disorders. Neurosci Biobehav Rev 32(6):1174–1184. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.04.006

[140] Simpson JJ, Davies WE (2000) A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. Hear Res 145(1–2):1–7

[141] Møller AR (2010) Textbook of tinnitus. Springer

[142] Noble,W. (1998). Self-assessment of hearing and related functions. London, United Kingdom: Whurr.

[143] Kreuzer,P.M.,Landgrebe,M., Schecklmann,M.,Poeppl,T. B., Vielsmeier, V., Hajak, G., Langguth, B. (2011). Can temporal repetitive transcranial magnetic stimulation be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A randomized controlled pilot trial. Frontiers in Systems Neuroscience, 5, 88. doi:10.3389/fnsys.2011.00088

[144] Okhovat, A., Berjis, N., Okhovat, H., Malekpour, A., & Abtahi, H. (2011). Low-level laser for treatment of tinnitus: A self-controlled clinical trial. J of Research in Med Sciences, 16, 33–38.

[145] Tass, P. A., Adamchic, I., Freund, H.-J., von Stackelberg, T., & Hauptmann, C. (2012). Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. Restorative Neurology and Neuroscience, 30, 137–159. doi:10.3233/RNN-2012-110218

[146] 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

[147] Nascimento I da P, Almeida AA, Diniz J, Martins ML, Freitas TMMWC de, Rosa MRD da. Tinnitus evaluation: relation among pitch matching and loudness, visual analog scale and tinnitus handicap inventory. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;1–6.

[148] Figueiredo RR, Azevedo AA, Oliveira PM. Análise da correlac¸ão entre a escala visual-análoga e o tinnitus handicap inventory na avaliac¸ão de pacientes com zumbido. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75:76---9

[149] Adamchic I, Langguth B. (2012) Psychometric evaluation of Visual Analog Scale for the assessment of chronic tinnitus. Am J Audiol; 21 (December):215–26.

[150] Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 1996; 122(2):143–8.

[151] Herráiz C, Hernández J, Plaza G, Tapia MC, De los Santos G. (2013). Evaluación de la incapacidad en pacientes con acúfenos. Act Otor Esp; 52(6):534–8.

[152] Badia X. (1995). Sobre la adaptación transcultural de medidas de calidad de vida relacionada con la salud pa- ra uso en España. Med Clin (Barc.); 105: 56-58

[153] Heinecke K, Weise C, Schwarz K, Rief W (2008) Physiological and psychological stress reactivity in chronic tinnitus. J Behav Med 31:179–188

[154]Zenner HP, Pfister M, Birbaumer N (2006) Tinnitus sensitiza- tion: sensory and psychophysiological aspects of a new pathway of acquire dentralization of chronic tinnitus. OtolNeurotol 27:1054–1063

[155]Widdicombe J, Lu-Yuan L. (2001). Airway Reflexes, Autonomic Function and Cardiovascular Responses. Environ Health Perspect; 109(Suppl 4):579-584.

[156]Zaza A, Lombarda F. (2001). Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. Cardiovascular Res; 50:434-442

[157]Stauss, H.M., (2003). Heart rate variability. Am. J. Physiol. 285, R927–R931

[158] Y.J. Zanstraa, D.W. Johnston, (2011). Cardiovascular reactivity in real life settings: mea- surement, mechanisms and meaning, Biol. Psychol. 86 (2) 98–105.

[159] Kleiger R, Stein P, Bigger J. (2005) Heart rate variability: measurement and clinical utility. ANE; 10 (1): 88-101

[160]Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology: Heart Rate Variability: Standard of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996; 93:1043-1065)

[161] Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. Front Psychol 5:1040. doi:10.3389/fpsyg.2014.01040

[162] Hopper SI, Murray SL, Ferrara LR, Singleton JK. (2018) Effectiveness of diaphragmatic breathing on physiological and psychological stress in adults: A quantitative systematic review protocol. JBI Database Syst Rev Implement Reports.16(6):1367–72.

[163] Sundram BM, Dahlui M, Chinna K. (2014). Taking my breath away by keeping stress at bayan employee assistance program in the automotive assembly plant. Iran J Public Health; 43(3):263–72.

[164] Busch V, Magerl W, Kern U, Haas J, Hajak G, Eichhammer P (2012). The effect of deep and slow breathing on pain perception, autonomic activity, and mood processing—an experimen- tal study. Pain Med;13(2):215–28.

[165] Ma X, Yue ZQ, Gong ZQ, Zhang H, Duan NY, Shi YT, et al (2017). The effect of diaphragmatic breathing on attention, negative affect and stress in healthy adults. Front Psychol;8:874.

[166] Berntson G., Bigger Jr J.T., Eckberg D.L., Grossman, P., Kaufmann G., Malik, M., Nagaraja H.N., Porges S.W., Saul J.P., Stone P.H., Van Der Molen M.W. (1997) Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiol; 34:623–648

[167] Irigoyen M, Lacchini S, De Angelis K. (2003). Compagno L. fisiopatologia da hipertensao: o que avancamos? RevSocCardiol Estado de Sao Paulo; 13: 20-45

[168] Maicas C, Lázaro E, Alcalá J, Hernández P, Rodríguez L. (2003). Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial. Monocardio. Revista de la Sociedad Castellana de Cardiología; 5: 141-160.

[169] Piepoli MF, Capucci A. (2007). Autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias in chronich eart failure: implication for risks tratification. Minerva Cardioangiol; 55: 325-33

[170] Grodins, F. S. (1963). Control theory and biological systems. New York: Columbia University

[171] Lehrer P, Vaschillo E. (2008). The Future of Heart Rate Variability Biofeedback The Baroreflex System. Biofeedback. 36(1):11–4.

[172] Shaffer F, Ginsberg JP. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. Front Public Heal.;5 (September):1–17.

[173]Gallo J, Farbiarz J, Alvarez D. (1999). Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. IATREIA,;12:2.

[174] Lizarazo, J. (2007). Variabilidad de la frecuencia cardiaca al fumar cigarrillo, índices y correlación fisiológica – Parte II. FIElectrónica, Vol 2, No 2, 55-79.

[175] Pincus SM. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* ;88:2297-301.

[176] Lombardi F, Mäkikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. (2001). Sudden cardiac death: role of heart rate variability to identify patients at risk. Cardiovasc Res;50:210Y7.

[177] Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. (2010), The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. Int J Cardiol;141:122Y31.

[178] Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Nelson SD, Cody RJ. (1991). Parasympathetic with draw alisan integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. J Am CollCardiol;8:464Y72.

[179] Thayer JF, Lane RD. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. BiolPsychol;74:224Y42

[180] Lombardi F, Makikallio TH, Myerburg RJ, Huikuri HV. (2001). Sudden cardiac death: role of heartratevariabilitytoidentifypatients at risk. Cardiovasc Res;50:210Y7.

[181] Jimenez RA, Myerburg RJ. Sudden Cardiac Death: Magnitude of the problem, Substrate/Trigger Interaction, and Populations at Risk. En: Crawford MH, ed. Cardiology Clinics. Cardiac Arrhythmias and related Sindromes: Current Diagnosis and Management. Philadelphia WB Saunders; 1993; 11: 1-10

[182] Braune HJ, Geisendo ¨rfer U. Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Res ClinPract 1995;29:179Y87.

[183] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ and the Multicenter Post-Infarction Research Group: Decreased Heart Rate Variability and its Association with increased Mortality After Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1987; 59: 256

[184] Freeman R, Saul JP, Roberts MS et al. Spectral Analysis of Heart Rate in Diabetic Autonomic Neuropathy. Arch Neurol 1991; 41: 185

[185] Soejima K, Akaishi M, Suzuki Y, Meguro T, Yoshikawa T, Mitamura H, Handa S, Ogawa S. Age-corrected heart rate variability as an index of the severity of heart failure in patients with left ventricular dysfunction. Eur Heart J 1994; 15 (suppl): 326

[186] Gunzzetti S, Iosa D, Pescis M et al. Effects of Simpathetic Activation on Heart Rate Variability in Chagas' patients. J Autonom Nerv Syst 1990; 30: 79

[187] Bigger JT. Heart Rate Variabilility Analisys . J Amb Monit 1994;7: 84

[188] Dubner S, Bozovich G, Gutiérrez O, Perrone S, Favaloro R. Evaluación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en Receptores de Trasplante Cardiaco Ortotópico. Su Comparación con Normales Diagnóstico. Buenos Aires, 1993; 11:743-748

[189] Schroeder EB, Liao D, Chambless LE, Prineas RJ, Evans GW, Heiss G. Hypertension, blood pressure, and heart rate variability. Hypertension 2003; 42:1106Y11.

[190] Simóns, M. (1998). Biofeedback. En Caballo, V. (ed) Manual de técnicas de terapia y modificación de conducta (373-402). Madrid: Siglo XXI editores.

[191] Tarchanoff, J (1885): Uber die Willkürliche Acceleration der Herzeschläge bein Menschen. Pblüger Archive der gesamten Physiologie, 35, 109-135

[192] Best y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica, Parte 3: Circulación. Editado por Editorial Panamericana SA, 1985, pg. 339-628.

[193] Lehrer P, Vaschillo E. The Future of Heart Rate Variability Biofeedback The Baroreflex System. Biofeedback [Internet]. 2008;36(1):11–4.

[194] Vashchillo, E. G., Konstantinov, M. A., & Menitskii, D. N. (1984). Individual typologic features in ability to control the cardiovascular system. Human Physiology, 10(6), 402–408.

[195] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg DL, Edelberg R, et al. (2003). Heart rate variability bio- feedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. Psychosom Med; 65: 796–805.

[196] Vaschillo, E., Lehrer, P., Rishe, N., and Konstantinov,M. (2002). Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. Appl. Psychophysiol. Biofeedback 27, 1–27. doi: 10.1023/A:1014587304314

[197] Chen S, Sun P, Wang S, Lin G, Wang T. Effects of heart rate variability biofeedback on cardiovascular responses and autonomic sympathovagal modulation following stressor tasks in prehypertensives. 2015;(February):1–7.

[198] Gevirtz R. The promise of heart rate variability biofeedback: evidence-based application. Biofeedback. 2013; 41, 110–120

[199] Tabachnick L. Biofeedback and anxiety disorders: a critical review of EMG, EEG, and HRV feedback. Concept. 2015; 38,1–26

[200] Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B. Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: rationale and manual for training. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2000; 25: 177-191

[201] McCraty R, Tomasino D. Emotional Stress, Positive Emotions, and Psychophysiological Coherence.

En: Arnetz B, Ekman R, editores. Stress in Health and Disease. Weinheim: Wiley-VCH; 2006. pp. 342-365.

[202] Vaschillo E, Lehrer P, Rishe N, Konstantinov M. Heart rate variability biofeedback as a method for assessing baroreflex function: a preliminary study of resonance in the cardiovascular system. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2002;27(1):1-27

[203] Kutyana AM. Heart rate variability biofeedback for tinnitus: Preliminary findings from multiple case studies. Biofeedback [Internet]. 2015;43(3):142–8. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=psyc11&AN=2015-51859-009%5Cnhttp://alliance-primo.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/PU/pu_services_page?sid=OVID:psycdb&id=pmid:&id=doi:10.5298%2F1081-5937-43.3.04&issn=1081-5937&isbn=&vo

[204] Wolever RQ, Price R, Hazelton AG, Dmitrieva NO, Bechard EM, Shaffer JK, et al. Complementary therapies for significant dysfunction from tinnitus: Treatment review and potential for integrative medicine. Evidence-based Complement Altern Med. 2015;2015.

[205]J.A. Henry, K.C. Dennis, M.A. Schechter, “General review of tinnitus: prevalence,mechanisms, effects, and management,” Journal of Speech, Language, and Hearing Research,vol.48, no. 5, pp.1204–1235,2005

[206] Cima RFF, Vlaeyen JWS, Maes IHL, Joore M a, Anteunis LJC. Tinnitus interferes with daily life activities: a psychometric examination of the Tinnitus Disability Index. Ear Hear [Internet]. 2011;32(5):623–33.

[207]Kapoula Z, Yang Q, Le TT et al (2011) Medio-lateral postural instability in subjects with tinnitus. Front Neurol 2:35

[208]Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M et al (2012) Trauma-associated tinnitus: audiological, demographic and clinical characteristics. PLoS One 7:e45599

[209] Tyler RS (2000). Tinnitus handbook. Singular, [South] Africa

[210] Gomaa MA, Elmagd MH, Elbadry MM, Kader RM (2014) Depression, anxiety and stress scale in pa- tients with tinnitus and hearing loss. Eur Arch Oto- rhinolaryngol 271:2177–2184

[211] Zirke N, Seydel C, Szczepek AJ et al (2013) Psycho- logical comorbidity in patients with chronic tin- nitus: analysis and comparison with chronic pain, asthma or atopic dermatitis patients. Qual Life Res 22:263–272

[212] S. Cohen, D. Janicki-Deverts, W.J. Doyle, G.E. Miller, E. Frank, B.S. Rabin, R.B. Turner, Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 109 (16) (2012) 5995–5999

[213] B.S. Oken, I. Chamine, W. Wakeland, A systems approach to stress, stressors and resilience in humans, Behav. Brain Res. 282 (2015) 144–154,

[214] J. Choi, G.O. Ricardo, Using heart rate monitors to detect mental stress, Pro- ceedings - 2009 6th International Workshop on Wearable and Implantable Body Sensor Networks, BSN 2009 (2009) 219–223

[215] J. Cunha, B. Cunha, A. Pereira, W. Xavier, N. Ferreira, L. Meireles, Vital-jacket: a wearable wireless vital signs monitor for patients' mobility in cardiology and sports, in: Pervasive Computing Technologies for Healthcare (Pervasive- Health), 2010 4th International Conference, 2010. 9–10

[216]Porges, S.W. (2007). The polyvagal perspective.Biological Psychology, 74,116–143.

[217] Thayer, J. F., Ahs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., 3rd,&Wager, T. D. (2012).Ameta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate vari-ability as a marker of stress and health. Neuroscience Biobehavioral Review, 36, 747–756.

[218] Lehrer, P. M. (2007). Biofeedback training to increase heart rate variability.In P. M. Lehrer, R. L. Woolfolk, & W. E. Sime, (Eds.).*Principles and Practice of Stress Management* (3rd ed., pp. 227-248). New York: The Guilford Press.

[219]McCraty, R., & Tomasino, D. (2004) *Heart Rhythm Coherence Feedback: A New Tool for Stress Reduction, Rehabilitation, and Performance Enhancement*. Paper presented at the First Baltic Forum on Neuronal Regulation and Biofeedback, Riga, Latvia. Retrieved October 30th, 2007

[220] Canlon B, Theorell T, Hasson D. Associations between stress and hearing problems in humans. Hear Res [Internet]. 2013;295:9–15. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2012.08.015

[221] Agrawal, Y., Platz, E.A., Niparko, J.K., 2008. Prevalence of hearing loss and differences by demographic characteristics among US adults: data from the national health and nutrition examination survey, 1999e2004. Arch. Intern. Med. 168, 1522-1530

[222] Daniel, E., 2007. Noise and hearing loss: a review. J. Sch. Health 77, 225-231

[223] Datzov, E. et al. Tinnitus, heart rate variability, and some biochemical indicators. Int Tinnitus J. 1999; 5, 20–23

[224] Choi, E. J. et al. Autonomic conditions in tinnitus and implications for korean medicine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013 (2013)

[225] Değirmenci, H. et al. Determination of Correlation Among Heart Rate Variability, Left Atrium Global Strain, and Nighttime Blood Pressure Among Patients with Tinnitus. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 20, 1714–1719 (2014).

[226] Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev (2016) 64:288–310. doi:10.1016/j. neubiorev.2016.03.007

[227] Nunan D, Sandercock GRH, Brodie DA. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. Pacing Clin Electrophysiol (2010) 33:1407–17.

[228] Berkoff DJ, Cairns CB, Sanchez LD, Moorman CT. Heart rate variability in elite American track-and-field athletes. J Strength Cond Res (2007) 21:227–31. doi:10.1519/R-20135.1

[229] Abhishekh HA, Nisarga P, Kisan R, Meghana A, Chandran S, Raju T, et al. Influence of age and gender on autonomic regulation of heart. J Clin Monit Comput (2013) 27:259–64. doi:10.1007/s10877-012-9424-3

[230] Bonnemeier H, Richardt G, Potratz J, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, et al. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. J Cardiovasc Electrophysiol (2003) 14:791–9. doi:10.1046/j.1540-8167.2003.03078.x

[231] Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa AC. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. Arch Gerontol Geriatr (2016) 63:1–8. doi:10.1016/j. archger.2015.11.011

[232] Hallman, D. M., Olsson, E. M., von Sche´ele, B., Melin, L., & Lyskov, E. (2011). Effects of heart rate variability biofeedback in subjects with stress-related chronic neck pain, a pilot study. Applied Psychophysiology and Biofeedback, 36(2), 71–80.

[233] Chalaye, P., Goffaux, P., Lafrenaye, S. & Marchand, M. (2009). Respiratory Effects on Experimental Heat Pain and Cardiac Activity. American Academy of Pain Medicine, 10(8), 1334-1340

[234] Kudo N, Shinohara H, Kodama H. Heart Rate Variability Biofeedback Intervention for Reduction of Psychological Stress During the Early Postpartum Period. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2014;39(3–4):203–11.

[235] Deschodt-Arsac V, Lalanne R, Spiluttini B, Bertin C, Arsac LM. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. PLoS One. 2018;13(7):1–14.

[236] Siepmann, M., Aykac, V., Unterdorfer, J., Petrowski, K. & Mueck-Weymann, M. (2008). A pilot study on the effects of heart rate variability biofeedback in patients with depression and in healthy subjects. Applied Psychophysiology Biofeedback, 33(4), 195-201.

[237] Vaschillo EG, Vaschillo B, Lehrer PM. Characteristics of resonance in heart rate variability stimulated by biofeedback. Appl Psychophysiol Biofeedback 2006;31:129–42

[238] Sowder, E., Gevirtz, R., Shapiro, W. & Ebert, C. (2010). Restoration of Vagal Tone: A Possible Mechanism for Functional Abdominal Pain. Applied Psychophysiology Biofeedback, 35(3), 199-206.

[239] Joshi A, Kiran R, Singla HK, Sah AN. Stress management through regulation of blood pressure among college stu- dents. Work 2016;54(3):745–52

[240] Perciavalle V, Blandini M, Fecarotta P, Buscemi A, Di Corrado D, Bertolo L, et al. The role of deep breathing on stress. Neurol Sci 2017;38(3):451–8.

[241] Christakis I, Pagkratis MT, Varvogli L, Darviri C, Chroussos G. Measuring the stress of the surgeons in training and use of a novel interventional program to combat it. J Korean Surg Soc 2012;82(5):312–6.

10. Anexos.

10.1 Consentimiento informado

Título de estudio: Efecto del biofeedback en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca de un grupo de pacientes con tinnitus en Bogotá.

1. Justificación:

El tinnitus es un síntoma frecuente para el cual no existe un tratamiento universalmente efectivo. El tinnitus crónico no solo es molesto, sino que también interfiere con las actividades de la vida diaria, generando estrés en los usuarios.

A través de este estudio se busca medir las respuestas de su sistema cardiaco, por medio de la disminución voluntaria y monitoreada de su frecuencia respiratoria. De esta manera se definirá si este ejercicio puede ser una alternativa terapéutica que ayude a disminuir el estrés en pacientes a quienes el tinnitus les ha generado un grado de discapacidad que afecta su vida.

2. Objetivo:

Identificar el efecto de la realización de una tarea de biofeedback, en la Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca de pacientes con tinnitus de Bogotá.

3. Procedimientos:

Si usted decide participar en este estudio, podría ser parte del grupo al cual se le aplicará el tratamiento experimental o al cual no se le aplicará. Usted no sabrá en que grupo fue asignado, sino hasta el final de la intervención.

El procedimiento se realizará de la siguiente manera:

a. Se ubicará en una silla, se le indicará que adopte una posición tranquila y relajada y se pondrán 4 electrodos en sus hombros y sus caderas, sin que esto le genere algún dolor.

b. Se realizará un registro durante 5 minutos, mientras usted está sentado y en reposo.

c. Se le indicará que respire de una determinada manera. Si en cualquier momento del ejercicio llega a sentir contracturas musculares, piel fría y pálida, mareo, náuseas, sensación de hormigueo o adormecimiento de partes del cuerpo y debilidad, por favor avise inmediatamente al investigador. Durante este tiempo usted seguirá siendo monitoreado por el equipo de medición.

d. Se finalizan los registros y se le dará un nuevo formato de la EVA, donde se le pedirá diligenciarlo, teniendo en cuenta su sensación inmediata.

e. Se brindará información sobre su cuadro, se darán pautas de manejo y se aclararán todas las dudas que pueda tener frente a su tinnitus. En caso de usted desear continuar con el ejercicio en casa, se darán indicaciones de realización y prevención de la hiperventilación.

f. Se dará un refrigerio y se le indicará que cuando el estudio concluya, se le informarán los resultados.

4. Molestias y riesgos esperados.

Durante la realización del estudio, usted podría experimentar: Contracturas musculares, piel fría y pálida, mareo, nausea, sensación de hormigueo o adormecimiento de partes del cuerpo y debilidad. Ello podría ocurrir si presenta hiperventilación. Para evitarlo, le será explicado cómo se puede reducir su aparición, se monitoreará de manera permanente y en caso de presentarlo, se manejará inmediatamente. Las complicaciones generadas por la hiperventilación suelen ser transitorias, su manejo es ambulatorio y su recuperación rápida.

5. Beneficios que puedan obtenerse.

Con su participación, usted tendrá acceso a una evaluación clínica de su tinnitus, se le brindará información confiable y actualizada sobre este y pautas de manejo. Podrá conocer sus respuestas cardiacas y la relación con su respiración.

A su vez, podrá colaborar con un desarrollo clínico que busca una mejor calidad de vida para pacientes con tinnitus.

6. Procedimientos alternativos que pueden ser beneficiosos.

Usted puede acceder mediante su sistema de salud o de manera particular, a los servicios terapéuticos que actualmente se indican en el manejo del tinnitus, entre ellos: generadores de ruido, terapia cognitivo-conductual y terapia de sonido.

Información importante

- Usted podrá en todo momento recibir respuestas claras, oportunas y veraces ante sus dudas y necesidades de aclaraciones, frente al procedimiento a realizar, los riesgos y beneficios que este puede generar y otros asuntos de la investigación que considere pertinentes.

- Usted está en completa libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.

- Todos los registros y datos recolectados serán protegidos con acceso estrictamente restringido. Los registros y este formulario de consentimiento firmado por usted, serán inspeccionados sólo por los investigadores. La confidencialidad de los datos personales será protegida siguiendo las disposiciones legales vigentes. Los resultados de esta investigación podrán ser presentados en conferencias o publicaciones científicas, pero en ningún caso se revelará su identidad.

- En todo el desarrollo del estudio a usted le será proporcionada permanentemente información sobre el avance de la investigación, aun cuando esta pueda afectar su decisión de seguir participando.

- Usted tendrá derecho a tratamiento médico y a una indemnización, en el caso que la presente investigación llegara a generarle un daño directo a su salud.

Aceptación de la participación

He leído este documento y han sido aclaradas mis dudas. Y por lo tanto de forma libre y voluntaria decido participar en esta investigación. Al firmar manifiesto que no he recibido presiones verbales o escritas, directas o indirectas, para participar en el estudio; que dicha decisión la tomo en pleno uso de mis facultades mentales, sin encontrarme bajo efectos de medicamentos, drogas o bebidas alcohólicas, consciente y libremente.

Participante de la investigación

Nombre: _____

CC: _____

Dirección: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Testigo 1

Nombre: _____

CC: _____

Dirección: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Relación con el participante: _____

Testigo 2

Nombre: _____

CC: _____

Dirección: _____

Firma: _____

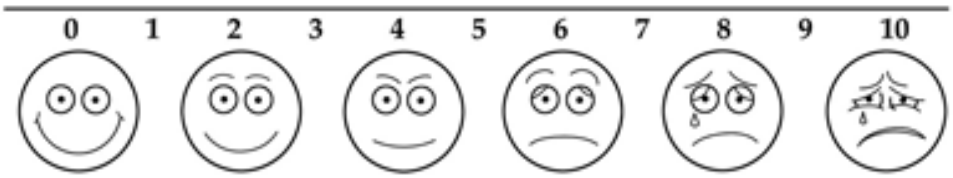
Fecha: _____

Relación con el participante: _____

10.2 Escala Visual Análoga

Nombre: _____

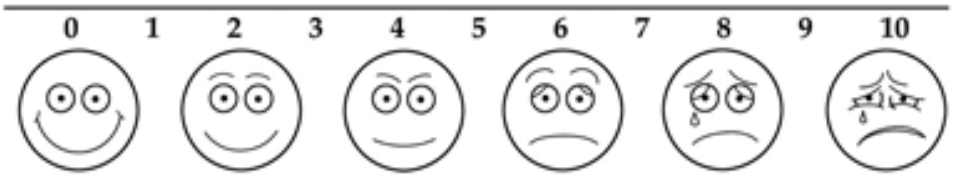
¿Qué tan molesto es su tinnitus en este momento?



Previo

Nombre: _____

¿Qué tan molesto es su tinnitus en este momento?



Post

10.3 Inventario de Discapacidad por el Tinnitus

El objetivo de este cuestionario es identificar los problemas que su tinnitus le están causando. En cada pregunta marque “si”, “a veces” y “no”.

Nombre: _____

1F ¿Le resulta difícil concentrarse por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
2F Debido a la intensidad del tinnitus ¿le cuesta oír a los demás?	Si	A veces	No
3E ¿Se enoja a causa de su tinnitus?	Si	A veces	No
4F ¿Le produce confusión su tinnitus?	Si	A veces	No
5C ¿Se encuentra desesperado por tener el tinnitus?	Si	A veces	No
6E ¿Se queja mucho por tener su tinnitus?	Si	A veces	No
7F ¿Tiene problemas para conciliar el sueño por su tinnitus?	Si	A veces	No
8C ¿Siente que no puede escapar de su tinnitus?	Si	A veces	No
9F ¿Interfiere su tinnitus en su vida social (salir a cenar, al cine)?	Si	A veces	No
10E ¿Se siente frustrado por su tinnitus?	Si	A veces	No
11C ¿Cree que tiene una enfermedad terrible por su tinnitus?	Si	A veces	No
12F ¿Por su tinnitus se le hace difícil disfrutar de la vida?	Si	A veces	No
13F ¿Interfiere su tinnitus con su trabajo o tareas del hogar?	Si	A veces	No
14F ¿Se siente a menudo irritable por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
15F ¿Tiene dificultades para leer por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
16E ¿Se encuentra usted triste debido a su tinnitus?	Si	A veces	No
17E ¿Cree que su tinnitus le crea tensiones o interfiere en su relación con la familia o amigos?	Si	A veces	No
18F ¿Es difícil, para usted, fijar su atención en cosas distintas a su tinnitus?	Si	A veces	No
19C ¿Siente que no puede controlar su tinnitus?	Si	A veces	No
20F ¿Se siente a menudo cansado por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
21E ¿Se siente deprimido por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
22E ¿Se siente ansioso por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No
23C ¿Cree que su problema de tinnitus le desborda?	Si	A veces	No
24F ¿Empeora su tinnitus cuando está estresado?	Si	A veces	No
25E ¿Se siente inseguro por culpa de su tinnitus?	Si	A veces	No