

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



**Proyecto de Investigación para obtener el Título de Especialista en
Otorrinolaringología**

Modalidad: Residencia Médica

TÍTULO:

**REDUCCIÓN DE COLESTEROL SÉRICO CON
ATORVASTATINA Y MEJORA CLÍNICA DEL
TINNITUS EN PACIENTES CON
HIPERCOLESTEROLEMIA. HOSPITAL DE ALTA
COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA**

AUTOR:

MC. LUIS CARLOS MONCADA TORRES

ASESOR:

MC. CRISTHIAN ALONSO GUZMÁN CALVO

Trujillo – 2019

A. PRESENTACIÓN GENERAL:

1. TÍTULO:

REDUCCIÓN DE COLESTEROL SÉRICO CON ATORVASTATINA Y MEJORÍA CLÍNICA DEL TINNITUS EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA. HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA.

2. PERSONAL INVESTIGADOR:

2.1. Autor:

Luis Carlos Moncada Torres

Médico Cirujano egresado de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Trujillo.

Residente de la especialidad de Otorrinolaringología

Unidad de Segunda Especialización Médica

Escuela de Posgrado de la Universidad Privada Antenor Orrego

2.2. Asesor:

MC. Cristhian Alonso Guzmán Calvo

Médico Asistente del servicio de Otorrinolaringología HACVP.

Jefe del servicio de Otorrinolaringología HACVP

Tutor de la especialidad de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

3. ÁREA DE INVESTIGACIÓN:

Ciencias Médicas: Medicina Humana.

4. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

- 4.1.** De acuerdo al fin que se persigue : Analítico
- 4.2.** De acuerdo con la secuencia temporal : Longitudinal
- 4.3.** De acuerdo con el control de la asignación : Pre-Experimental
- 4.4.** De acuerdo con el inicio en relación a la cronología : Prospectivo

5. INSTITUCIÓN Y LUGAR DE DESARROLLO DEL PROYECTO:

5.1. Localidad : Distrito de La Esperanza, Provincia Trujillo, La Libertad.

5.2. Institución : Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, Perú.

6. RESUMEN:

Este proyecto de investigación se centra en el estudio de la asociación entre la reducción del colesterol sérico con Atorvastatina y la mejoría clínica del tinnitus en los pacientes que presentan diagnóstico de hipercolesterolemia que acuden diariamente al servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el año 2019.

El estudio es de tipo analítico, longitudinal y prospectivo. El diseño para determinar la reducción del colesterol sérico y THI con atorvastatina, es el diseño de pre-experimental preprueba postprueba, el diseño inicial dará lugar a un diseño correlacional-causal, dirigido a determinar la asociación de la reducción del colesterol sérico y la mejoría clínica de tinnitus

La muestra estará conformada por 88 pacientes atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el año 2019 con diagnóstico de tinnitus, que presenten hipercolesterolemia, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión y se recogerán los datos de acuerdo a una ficha de recolección (ANEXO N' 01). Se tomó en cuenta trabajos previos similares para el cálculo del tamaño muestral.

Los pacientes serán informados sobre el pre-experimento. Se les solicitará un perfil lipídico durante la consulta, estableciéndose el diagnóstico de hipercolesterolemia (colesterol sérico total mayor o igual a 200 mg/dl). A todos aquellos pacientes con hipercolesterolemia se les pautará un régimen de tratamiento de 40 mg diarios de atorvastatina durante tres meses, evaluándose el nivel sérico de colesterol al inicio y a los tres meses.

El análisis de datos de las variables originales se realizará en base a las medias y desviaciones estándar. Las variables transformadas serán analizadas usando X^2 y t-student según sea requerido. Las pruebas estadísticas se realizarán al 5% de significancia.

7. FECHA DE INICIO Y DE TÉRMINO:

7.1. Fecha de Inicio : 01 de febrero del 2019.

7.2. Fecha de Término : 31 de diciembre del 2019.

B. DETALLES DEL PROYECTO

B.1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Organización Mundial de la salud, el tinnitus es un síntoma que afecta a cerca de 278 millones de personas en todo el mundo. En la actualidad, estadísticamente se habla que aproximadamente el 10% de la población mundial presenta tinnitus, esto ha sido estimado gracias al estudio de las bases de datos de diferentes países; por ejemplo, en los EE.UU., se tiene una prevalencia de 45 por cada 1000 personas, lo cual significa, unos 12.2 millones de estadounidenses sufren de tinnitus (1).

Otros estudios, como el de Canadá revelan que cerca de un tercio de todos los adultos reportaron tener tinnitus o haberlo sufrido en algún momento, aproximadamente el 5% informó que el tinnitus es molesto y que afectó su capacidad para conciliar el sueño y 0.5% informaron que el tinnitus tuvo efectos significativos sobre la calidad de vida (2).

Por otra parte, estudios en Australia sobre la prevalencia del tinnitus, indican que el 67% de los adultos entre los 55 y 90 años presentan tinnitus, de los cuales solo el 37% busca ayuda médica y solo el 6% reciben algún tipo de tratamiento (3).

A nivel nacional es poca la información que se puede encontrar al respecto, ya que no se cuenta con información estadística pertinente. Para el año 2011 en Perú se estimó que con una población de 27.5 millones de peruanos, 1.2 millones padecerían de tinnitus (4).

Según los datos estadísticos del HACVP, durante el año 2018 se han registrado en el servicio de Otorrinolaringología, 79 casos de tinnitus; ésta cifra, por debajo de la esperada, se debe principalmente a que, en la mayor parte de casos, el

tinnitus es un síntoma que se encuentra formando parte de otros diagnósticos (hipoacusia sensorineural, trauma acústico, etc).

MacFadden en 1982 definió el tinnitus como “una experiencia consciente del sonido que se origina en la cabeza de la persona, es decir, sin que haya una fuente acústica externa” (5). De acuerdo con la ASHA (2012), el tinnitus se refiere a "un zumbido en los oídos" cuando ningún otro sonido está presente, el cual puede sonar como un silbido, pulsante, chasquido o hacer clic (6). Actualmente y de manera global el tinnitus se define como la percepción de un sonido fantasma en ausencia de un estímulo auditivo externo (1).

El tinnitus es una enfermedad relativamente común donde 1 de cada 10 adultos sufre de tinnitus y 1 de cada 100 se siente gravemente discapacitado debido a sus efectos sobre la calidad de vida; es más común entre adultos de edades avanzadas, con una incidencia acumulada de 10 años del 12,7%. Su prevalencia aumenta con la edad, concentrándose en pacientes mayores de 45 años llegando a ser prevalente entre el 7-20% de la población mayor (1,7,8), afectando más a pacientes de sexo masculino (9). En nuestro país aún se desconoce la prevalencia poblacional exacta.

Aunque las causas del tinnitus no están todavía claras, diversas investigaciones han mostrado que los síntomas presentes en esta enfermedad, pueden asociarse a alteraciones a nivel coclear, siendo la patología principal el daño a la cóclea y al octavo nervio craneal debido a la isquemia vascular, el envejecimiento y el ruido fuerte. Exposición, infecciones virales o fármacos ototóxicos (10).

El diagnóstico de tinnitus o acúfenos se basa en los síntomas del paciente y su historia clínica, debiendo considerarse inicialmente a éste como un síntoma de un proceso subyacente y sólo habiendo descartado de manera razonable otras causas de tinnitus, incluirlo en el grupo de pacientes sin una causa precisa identificable (11). Una vez diagnosticado, la evaluación de la intensidad de tinnitus se realiza con el inventario de discapacidad de tinnitus (THI) creado por Newman et al. (12) dicho test tiene potencial para su uso en una evaluación inicial de discapacidad o posterior, así como una forma de medir el resultado del

tratamiento. Newman et al. midieron la confiabilidad y repetibilidad test-retest del THI, luego usaron sus hallazgos para desarrollar categorías para la gravedad de la discapacidad percibida del tinnitus (12).

Hasta la fecha, no existe ningún tratamiento o cura para el tinnitus que esté científicamente probado (13). Espinosa en su estudio Tratamiento farmacológico de los acufenos: mucho ruido y pocas nueces, expresa que “hoy día no contamos con una píldora mágica que haga desaparecer los acufenos o que simplemente los alivie como hacen los analgésicos o los antitérmicos con el dolor o la fiebre.” La lidocaína intravenosa es el único fármaco que ha mostrado eficacia en al menos dos ensayos clínicos rigurosos (14).

La capacidad auditiva en la cóclea es muy sensible a la reducción de la oxigenación en el oído interno (15). El elevado nivel de colesterol sérico conduce a la acumulación de lípidos en las arterias terminales, lo que causa un estrechamiento, lo que resulta en un suministro sanguíneo comprometido que causa hipoxia crónica, las células ciliadas de la cóclea son propensas a sufrir daños debido a un suministro disminuido de oxígeno (16). La relación entre el elevado nivel de colesterol sérico y disfunción coclear es difícil de establecer debido a la alta prevalencia de este padecer o alteración metabólica en nuestra sociedad, aproximadamente del 15% al 20%. El aumento de la concentración en sangre de grasas produce elevada viscosidad e hipercoagulabilidad, agregación plaquetaria y oclusión de vasos cocleares que pueden causar cuadros obstructivos vasculares transitorios o permanentes, responsables de la aparición de tinnitus (17-19).

El tinnitus debido al elevado nivel de colesterol sérico en teoría puede beneficiarse de los fármacos que disminuyen dicho nivel. La atorvastatina es un agente que disminuye el colesterol sérico que inhibe la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima (HMG-CoA) reductasa. Esta enzima cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitante de la velocidad en la síntesis de colesterol (20). Además de su efectividad en la prevención de la oclusión de vasos grandes y medianos, las estatinas actúan sobre la función endotelial de los vasos pequeños. La inhibición de la HMG reductasa induce la activación de la NO sintasa endotelial y la vasodilatación consecutiva (21). Además, las estatinas

reducen la viscosidad del plasma (22). A través de ambos mecanismos, las estatinas podrían mejorar la microcirculación coclear.

En lo que respecta a la prevalencia de hipercolesterolemia en el servicio de otorrinolaringología, actualmente no existe registro de casos; siendo para la población en general de 34,7%.

Este trabajo pretende encontrar la asociación entre la reducción de colesterol sérico con atorvastatina y mejoría clínica del tinnitus, analizando los resultados de las pruebas de colesterol sérico y comparándolos con los valores del score THI antes y después del tratamiento con atorvastatina; en pacientes con hipercolesterolemia, atendiendo a la siguiente interrogante:

¿Existe asociación entre la reducción del colesterol sérico con atorvastatina y mejoría clínica del tinnitus en pacientes con hipercolesterolemia del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta?

2. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Los primeros estudios datan de 1965 donde Rosen et al., propusieron que la hiperlipidemia era una causa importante de pérdida de audición sensorineural (23). Posteriormente diversos estudios fueron hechos en animales, donde los más resaltantes fueron los de Shikora et al. en 1986 y de Gratton y Wright en 1992, concluyendo en que el elevado nivel de colesterol sérico producto de un incremento de colesterol en la dieta, produce alteraciones a nivel del oído interno (24,25).

Shikora et al., en 1986 utilizaron seis grupos de chinchillas de 0,5 a 2 años en este estudio, los grupos estuvieron numerados del 1 al 6 con 20 chinchillas en cada grupo, excepto el 4 y 6, conformados por 9 y 10 chinchillas respectivamente. Las chinchillas se convirtieron en hipercolesterolémicas mediante una dieta con 1% de colesterol y fueron expuestos o no a ruido. En comparación con animales de dieta normal, los animales hipercolesterolémicos: 1) no expuestos al ruido exhibieron umbrales elevados a 8 kHz y frecuencias más altas; 2) expuestos a ruido de 105 dB exhibieron umbrales elevados a 16

kHz; y 3) expuestos a ruido de 114 dB mostraron umbrales elevados a 2-16 kHz. Se hicieron preparaciones de superficie de las cócleas izquierdas de todos los animales expuestos al ruido. Los animales con colesterol sérico aumentado y expuestos al ruido de 114 dB mostraron una mayor pérdida de células capilares en la primera vuelta de la cóclea que los animales normales expuestos de manera similar. Llegaron a la conclusión de que el mantenimiento en una dieta alta en colesterol puede causar una pérdida auditiva de alta frecuencia, probablemente debido a una patología vascular resultante de un estado hipercolesterolémico. Además, el mantenimiento en una dieta alta en colesterol puede aumentar la susceptibilidad a las pérdidas auditivas inducidas por el ruido (24).

En 1992, Gratton y Wright trabajaron con tres grupos de chinchillas, dos de los cuales estaban formados por nueve chinchillas cada uno y el tercero, de control, conformado por 12 chinchillas. Los dos primeros grupos fueron alimentados con una dieta suplementada con colesterol. Un grupo experimental tenía 1% de colesterol y el otro grupo tenía 2% de colesterol agregado a la dieta. Además, el grupo de control de 12 animales se alimentó con el mismo alimento sin la suplementación con colesterol. Luego de tres meses, se realizó el análisis ultraestructural de las cócleas de las chinchillas y demostraron la acumulación de lípidos en las estrías vasculares y en las células ciliadas externas de las chinchillas luego de un hipercolesterolemia inducida experimentalmente (25).

Pulec et al. en 1997 realizaron un estudio retrospectivo en el cual evaluaron todos los pacientes nuevos (4251) atendidos durante un período de ocho años; de estos, 2332 pacientes presentaban afectación del oído interno. De dicha cantidad de pacientes, el 5,1 % (120) han sido diagnosticados con hipercolesterolemia, recibiendo todos tratamiento con estatinas. De los 120 pacientes tratados, 83% informaron una mejora cualitativa en el tinnitus a partir de los tres meses posterior al tratamiento (26).

Kojima en 2001 estudió 12 pacientes con sordera súbita unilateral y tinnitus que presentaron incremento del colesterol sérico en los cuales había transcurrido más de 1 mes desde el inicio de la alteración de la audición. La alteración se consideraba irreversible sin tratamiento. Los 4 hombres y 8 mujeres tenían edades comprendidas entre 32 y 73 años, con una edad media de 54,3 años. La

perturbación de la audición se evaluó midiendo los umbrales de conducción del aire entre 125 y 8,000 Hz con audiometría de tono puro. Se tomó como punto de corte para el diagnóstico de colesterol sérico elevado (hipercolesterolemia) cuando el nivel total de colesterol en sangre era de 230 mg / dL o más. La terapia para hipercolesterolemia consistió en una terapia de dieta y la administración de estatinas. El nivel de audición se midió tanto antes del tratamiento como cuando el nivel total de colesterol en la sangre había disminuido a menos de 230 mg/dL. Después de la terapia, el nivel auditivo promedio mejoró significativamente (prueba de Wilcoxon, $p < .05$) en cada uno de 125, 250, 500 y 2,000 Hz, pero los cambios en el nivel no fueron significativos a 1,000, 4,000 u 8,000 Hz. Demostró una mejoría auditiva marcada y en las puntuaciones de tinnitus con el tratamiento con estatinas, incluso cuando ha transcurrido más de 1 mes desde el inicio de la alteración auditiva presuntamente irreversible (27).

Tatsuhito et al. en 2002 investigaron la relación entre tinnitus y el incremento del colesterol sérico en 73 pacientes con tinnitus. Se encontró que los valores de las puntuaciones de tinnitus de los pacientes que comenzaron con hipolipemiantes mejoraron luego de la reducción del colesterol sérico ($X^2 p < 0.05$) (28).

Sutbas et al. en 2007 realizaron un estudio prospectivo en 120 pacientes en los cuales el LDL fue alto en 13, y VLDL fue alto en 15 pacientes. El HDL fue bajo en 2 pacientes. En total, 31 pacientes tenían colesterol alto. En este estudio, los cambios en las puntuaciones de tinnitus antes y después de la terapia en el grupo de respuesta fueron significativos, en comparación con los del grupo que no respondió. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento para el colesterol con antihiperlipemiantes, 35% refirieron que su tinnitus disminuyó y el 20% que desapareció. En el grupo sin respuesta, 9% refirieron que su tinnitus disminuyó y 1 que desapareció ($X^2 p = 0.02 p < 0.05$) (29).

En 2007 Olzowy et al. realizaron un estudio en 50 pacientes con presbiacusia y tinnitus que presentaron hipercolesterolemia, en los cuales hubo una mejoría continua en el score de tinnitus en el grupo con atorvastatina (34.8 a los 7 y 27.6 a los 13 meses), mientras que hubo un leve deterioro en el grupo placebo (24.8 a los 7 y 26.8 a los 13 meses). En general el efecto fue una tendencia a la mejoría, sin significación estadística ($p = 0.0833$). Concluyendo en que si bien la

atorvastatina no tuvo ningún efecto en la mejora de los umbrales auditivos, hubo una tendencia hacia el alivio del tinnitus, lo que sugiere la relación entre hipercolesterolemia y el tinnitus (30). Sin embargo, Canis et al. no encontraron mejoría en el tinnitus en pacientes con hiperlipidemias que fueron tratadas con simvastatina durante 4 meses (31).

El último estudio data del 2014 donde Hameed et al. realizaron un estudio pre experimental con 98 pacientes con tinnitus que presentan hipercolesterolemia, se midió el colesterol sérico y el score de tinnitus antes y después del tratamiento con 40mg de atorvastatina diarios durante 8 meses. Luego de 8 meses, se clasificaron en grupos con respuesta y no respuesta al tratamiento dependiendo de los valores de colesterol sérico. Los niveles de colesterol sérico se redujeron a los límites de normalidad en 51 (52%) de pacientes, mientras que quedaron elevados en 47 (48%) la mejoría en el score de tinnitus en el grupo con respuesta al tratamiento fue de 36 (70.5%) y de 2 (4.2%) en el grupo sin respuesta. Se compararon ambos grupos usando el test exacto de Fisher, obteniendo significación estadística ($p < 0.001$). Concluyendo que el tinnitus en pacientes que poseen niveles de colesterol sérico elevado puede manejarse, con el manejo de hipercolesterolemia con atorvastatina (32).

Hasta la actualidad, no se ha encontrado estudios similares realizados en nuestro país que permitan contrastar con nuestra data. Las especialidades de Otorrinolaringología y Endocrinología pudieran ser las más esclarecedoras en este tema si publicasen trabajos consensuados respecto a este tema; de ahí que surja la necesidad de realizar y publicar este estudio.

3. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El tinnitus se ha convertido en un problema de salud pública bastante común, cuyos síntomas lo padece entre el 0.5 y 20 por ciento de la población mundial y solo el 10 por ciento acuden al médico (33). Es a la vez, un síntoma complejo que llega a afectar considerablemente la calidad de vida de la persona que lo padece. Actualmente no existe una explicación fisiopatológica exacta de la

génesis del tinnitus y tampoco existe, como se mencionó anteriormente tratamiento alguno o cura para el tinnitus que esté científicamente probado (13).

Lo anteriormente expone que el tinnitus al ser un motivo de consulta frecuente, requiere de una actualización continua que permita buscar alternativas de tratamiento efectivas, con el fin de tener una herramienta de trabajo que permita incidir de forma positiva sobre la calidad de vida del paciente.

El tinnitus debido al incremento del colesterol sérico (hipercolesterolemia) en teoría podría beneficiarse de los medicamentos hipolipemiantes. La atorvastatina, la cual es un agente hipolipemiente sintético que inhibe la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima (HMG-CoA) reductasa, podría convertirse en una alternativa de primera línea para el tratamiento del tinnitus en pacientes hipercolesterolémicos.

De esta manera, se constituiría en una atractiva estrategia terapéutica, que permita la mejoría clínica del tinnitus y una mejor calidad de vida, la cual podría extrapolarse posteriormente a la población general.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Determinar la asociación entre la reducción de colesterol sérico con atorvastatina y mejoría clínica del tinnitus en pacientes con hipercolesterolemia atendidos en Otorrinolaringología en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

4.2. Objetivos Específicos:

- Evaluar la variación de colesterol sérico total con atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia.

- Evaluar la variación de las fracciones del colesterol sérico (LDL, vLDL y HDL) con atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia.
- Evaluar la variación del score THI en pacientes con hipercolesterolemia.
- Determinar la correlación entre la variación del colesterol sérico total con atorvastatina y la variación del score THI en pacientes con hipercolesterolemia.
- Determinar la correlación entre la variación de las fracciones del colesterol sérico (LDL, vLFL y HDL) con atorvastatina y la variación del score THI en pacientes con hipercolesterolemia.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Tinnitus

5.1.1 Definición y fisiopatología

El acufeno o tinnitus es la percepción de sonido en ausencia de una señal simultánea acústica o eléctrica. En 1996 Jastreboff y Hazell enunciaron la teoría neurofisiológica del acúfeno, según la cual este sería “la percepción de un sonido resultante exclusivamente de actividad dentro del sistema nervioso, sin ninguna actividad mecánica vibratoria coclear correspondiente” (34).

La definición más precisa sería “Falsa sensación auditiva sin mediar un estímulo acústico externo, originada por una desinhibición cortical y subcortical, como consecuencias de una interferencia anormal y prolongada, del proceso excitatorio-inhibitorio de los neurotransmisores de la vía auditiva aferente (excesiva liberación de glutamato), y que finalmente, conduce a una reorganización neuronal de la corteza auditiva primaria por fenómenos de neuroplasticidad, debido a una injuria del receptor periférico, análogo al llamado miembro fantasma doloroso” (34).

Se han propuesto varias teorías para explicar el mecanismo del tinnitus. La hipótesis incluye cambios en los patrones de activación temporal de la actividad neuronal, inervaciones cruzadas de las fibras del octavo nervio, disfunción temporal de las células ciliadas internas y externas y alteración en los potenciales del octavo nervio craneal. Independientemente del inicio del tinnitus, la patología primaria es el daño a la cóclea y al octavo nervio craneal debido a la isquemia vascular, el envejecimiento, la exposición a ruidos fuertes, las infecciones virales o los fármacos ototóxicos (10). El daño coclear produce pérdida de audición, lo que da como resultado un desequilibrio de los mecanismos excitadores e inhibidores en varios niveles de vías auditivas. Estas alteraciones neuroplásticas en las vías auditivas centrales dan como resultado la generación de tinnitus (35).

Si bien para el diagnóstico de tinnitus o acúfenos el médico debe basarse principalmente en los síntomas del paciente y su historia clínica (11), el “American Journal of Audiology”, a partir de un estudio realizado en el año 2016; presenta un cuestionario para un mejor diagnóstico y clasificación., el cual tiene evidencia para determinar rápidamente los parámetros esenciales del tinnitus (36).

5.1.2 Estadío clínico del tinnitus.

Una vez diagnosticado, la evaluación del tinnitus neurosensorial o acúfenos es de primordial importancia para el médico o investigador que requiera medir el impacto de este síntoma, en un paciente o grupo de pacientes, en los que desee conocer el efecto de tal o cual terapia, o confrontar o comparar resultados terapéuticos y para efectuar el seguimiento de aquellos pacientes afectados por tal síntoma, para ello lo más importante es evaluar la repercusión psicológica que dicho síntoma le provoca al paciente, a través de los llamados test psicoemocionales (37). Al respecto el test más aceptado en la literatura es el propuesto por Newman y Jacobson en 1996 conocido como el Tinnitus Handicap Inventory o por sus siglas THI, el cual ha sido aceptado por los principales

centros dedicados al estudio del tinnitus por su confiabilidad, seguridad y validez avalado por estudios estadísticos psicométricos (12).

El año 1999 la Asociación Británica de Otorrinolaringología comisionó a un grupo de trabajo con el propósito de tener una guía estandarizada de calificación de la severidad del tinnitus. Este grupo encabezado por Mc Combe clasificó en 5 niveles la incapacidad provocada por los acúfenos: muy leve, leve, moderado, severo y catastrófico (38).

5.1.3 Mejoría clínica del tinnitus

Como se mencionó anteriormente, para que el investigador pueda conocer el efecto de tal o cual terapia, o comparar resultados terapéuticos y para efectuar el seguimiento de aquellos pacientes afectados por tal síntoma, es necesario aplicar el cuestionario THI y ver la variación de éste antes y después del tratamiento (37). Hameed et al. en 2014, realizaron el test THI pre y post terapia con atorvastatina a los 8 meses en todos sus pacientes, definiendo como mejoría clínica la caída de 10 o más puntos en el score THI (32).

5.2 Colesterol sérico

El colesterol es un lípido indispensable en el organismo por ser componente de los distintos tejidos y hormonas. De acuerdo a su densidad, existen diferentes fracciones como son:

- El colesterol LDL, que es una lipoproteína de baja densidad, llamado también colesterol malo, que es el que se deposita en el interior de las arterias.
- El colesterol HDL, lipoproteína de alta densidad, llamado también colesterol bueno, porque impide la acumulación de grasas en las arterias.
- Los triglicéridos que son las grasas transportadas de la absorción intestinal al hígado.
- La fracción VLDL, corresponde a las lipoproteínas de muy baja densidad derivadas del hígado.

El exceso del colesterol, es depositado en las paredes arteriales formando placas que se conoce como aterosclerosis produciendo enfermedades derivadas de la deficiente irrigación sanguínea (39).

Aunque en algunas guías no se hace referencia a concentraciones concretas para la definición de hipercolesterolemia, en la práctica, a efectos definitorios, pueden usarse (40):

Hipercolesterolemia límite: CT 200-249 mg/dl (5,17-6,45 mmol/l) o cLDL 110-129 mg/dl (2,8-3,3 mmol/l).

Hipercolesterolemia definida: CT \geq 250 mg/dl (6,45 mmol/l) o cLDL \geq 130 mg/dl (3,4 mmol/l).

Hameed et al. en su estudio realizado el 2014, utilizan como punto de corte para la normalidad de los valores de colesterol sérico total el valor de 200 mg/dl (32).

La lipoproteína sérica de baja densidad (LDL) es comúnmente aceptada como un factor de riesgo vascular. Además de su papel bien conocido en el desarrollo del aterosclerosis, el colesterol puede afectar la microcirculación coclear al disminuir la liberación del potente vasodilatador óxido nítrico (NO) de las células endoteliales (21). El mecanismo patológico exacto para la pérdida de audición inducida por hiperlipidemia permanece oscuro, así como también de la relación entre tinnitus e hiperlipidemia. Sin embargo, existen teorías que podrían explicar la génesis del tinnitus en un contexto de hiperlipidemia (15).

La disminución del diámetro interno del lecho vascular resultante de la hiperlipidemia compromete la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a la cóclea, y es probable que se produzca una hipoxia crónica por la reducción del suministro de oxígeno del oído interno, lo que a su vez conduciría a un ajuste insuficiente del metabolismo coclear. La capacidad perceptiva en tales cócleas es muy sensible a la reducción de la oxigenación en el oído interno (15).

La arteriosclerosis podría reducir la capacidad de las enzimas antioxidantes para la desintoxicación, aumentando la actividad oxidativa, lo cual da como resultado el incremento de radicales libres de oxígeno que inician el daño oxidativo a la célula, a su vez la acumulación de radicales libres origina una alteración en la microcirculación coclear jugando un rol fundamental en la lesión coclear

inducida por isquemia (41). La agregación plaquetaria y la viscosidad de la sangre debida a los altos niveles de lípidos intensificarán el daño sobre el oído interno debido al estancamiento de la microcirculación, contribuyendo a la génesis de pérdida auditiva tanto progresiva como repentina (42,43).

5.3 Atorvastatina y reducción del colesterol sérico

Los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMGCoA) reductasa (estatinas) son altamente efectivos para reducir los niveles de colesterol en suero. Se encuentran entre las clases de medicamentos más utilizadas en todo el mundo por su potencial en la prevención de enfermedades vasculares como el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular (44).

Desde la introducción de lovastatina en 1987, se han desarrollado sustancias activas diferentes, de las cuales la atorvastatina es la más efectiva para reducir los niveles de colesterol en suero (30).

El tratamiento inicial consiste en dosis de 20 a 80 mg diarios de atorvastatina, siendo con dosis a partir de 40 mg/día con las que se encuentra una reducción del colesterol aproximadamente $\geq 50\%$ en promedio (45).

Es posible evaluar la adherencia, la respuesta al tratamiento y los efectos adversos hasta dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de la estatina. Posterior a esa fecha deben realizarse controles regulares cada 3 a 12 meses después de que se haya establecido la adherencia (45).

Además de su efectividad en la prevención de la oclusión de vasos grandes y medianos, las estatinas actúan sobre la función endotelial de los vasos pequeños. La inhibición de la HMG reductasa induce la activación de la sintasa endotelial NO y la vasodilatación consecutiva (21). Además, las estatinas reducen la viscosidad del plasma (46). A través de ambos mecanismos, las estatinas podrían mejorar la microcirculación coclear.

Con respecto a las teorías fisiopatológicas y la evidencia clínica de que el colesterol sérico elevado podría ser un cofactor en los trastornos auditivos, se

plantea la cuestión de si la reducción del colesterol sérico elevado mediante la administración de atorvastatina, inhibidor de la HMG-CoA reductasa, puede mejorar clínicamente el tinnitus.

6. HIPÓTESIS.

Existe asociación entre la reducción del colesterol sérico con atorvastatina y la mejoría clínica del tinnitus en pacientes con hipercolesterolemia en el Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

7. METODOLOGÍA.

7.1. Material:

7.1.1. Población

Pacientes con tinnitus que presenten hipercolesterolemia atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta-Trujillo, durante el año 2019.

El grupo de estudio estará conformado por los pacientes que presenten tinnitus y son diagnosticados con hipercolesterolemia.

Esta población debe cumplir los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de tinnitus intermitente, constante y/o crónico (ANEXO 2) (36).
- Pacientes con edad entre 50-80 años (29,30).

Criterios de Exclusión:

- Tinnitus bilateral.
- Pacientes con malformaciones congénitas del oído.
- Pacientes con tumores del oído.

- Pacientes con historia de consumo de sustancias ototóxicas.
- Pacientes cuyos datos en la historia clínica fueran incompletos para el desarrollo del estudio.

7.1.2. Muestra

Para determinar la muestra se tuvo en cuenta la fórmula para la comparación de dos medias en estudios pre-experimentales (47, 48):

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma_D^2}{(\bar{X}_I - \bar{X}_F)^2}$$

Donde:

n Número de pacientes en la muestra

$Z_{\alpha/2}=1.96$ Valor normal con error tipo I del 5%

$Z_{\beta}=0.842$ Valor normal con error tipo II del 10%

$\bar{X}_I=233.9$ Colesterol sérico total inicial (mg/dl)

$\bar{X}_F=226.5$ Colesterol sérico total después de 3 meses de tratamiento con atorvastatina (mg/dl)

$\sigma_D^2 =617.7$ Varianza de la reducción del colesterol sérico total después de 3 meses de tratamiento con atorvastatina (mg/dl)²

Reemplazando se tiene:

$$n = \frac{(1.96 + 0.842)^2 * 617.7}{(233.9 - 226.5)^2}$$

n=88 pacientes

7.1.3. Unidad de Análisis

Pacientes atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el año 2019 con diagnóstico de tinnitus, que presenten hipercolesterolemia.

7.1.4. Unidad de Muestreo

Pacientes atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta durante el año 2019 con diagnóstico de tinnitus, que presenten hipercolesterolemia. (Anexo 1)

7.1.5. Marco Muestral

Relación de los pacientes atendidos en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, según registro de admisiones.

7.1.6. Descripción de variables

Las siguientes variables originales serán obtenidas del perfil lipídico solicitado a los pacientes diagnosticados con tinnitus, sin tratamiento concomitante para hipercolesterolemia, durante la primera consulta y luego de los 3 meses con tratamiento con atorvastatina.

X₁: colesterol sérico total

X₂: colesterol LDL sérico

X₃: colesterol vLDL sérico

X₄: colesterol HDL sérico

X₅: score THI

Las siguientes variables transformadas serán obtenidas comparando el perfil lipídico de los pacientes y el score THI, solicitado en la primera consulta (inicial) con el correspondiente a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina (final). Las variables se miden en escala de razón.

Y₁: Variación del colesterol sérico total con atorvastatina

$$Y_1 = X_1^{Inicial} - X_1^{Final}$$

Y₂: Variación del colesterol LDL sérico con atorvastatina

$$Y_2 = X_2^{Inicial} - X_2^{Final}$$

Y₃: Variación del colesterol vLDL sérico con atorvastatina

$$Y_3 = X_3^{Inicial} - X_3^{Final}$$

Y₄: Variación del colesterol HDL sérico con atorvastatina

$$Y_4 = X_4^{Inicial} - X_4^{Final}$$

Y₅: Variación del score THI

$$Y_5 = X_5^{Inicial} - X_5^{Final}$$

Las siguientes variables constituyen una versión cualitativa del efecto de la atorvastatina. Se mide en escala dicotómica.

Z₁: Reducción de colesterol sérico con atorvastatina

Si: Colesterol sérico total a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina < 200 mg/dl

No: Colesterol sérico total a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina ≥ 200 mg/dl

Z₂: Mejoría clínica del tinnitus

Si: Disminución mayor o igual a 10 puntos en el score THI, a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina.

No: Disminución menor a 10 puntos en el score THI, a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina.

7.1.7. Operacionalización de variables

Variable	Tipo/Escala	Indicadores	Índices
X ₁ : colesterol sérico total	Cuantitativa Intervalo	Valor de colesterol sérico total según perfil lipídico	mg/dl
X ₂ : colesterol LDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Valor de colesterol sérico LDL según perfil lipídico	mg/dl
X ₃ : colesterol vLDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Valor de colesterol sérico vLDL según perfil lipídico	mg/dl
X ₄ : colesterol HDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Valor de colesterol sérico HDL según perfil lipídico	mg/dl
X ₅ : score THI	Cuantitativa Ordinal	Valor de score THI	punto THI
Y ₁ : Variación del colesterol sérico total	Cuantitativa Intervalo	Diferencia del colesterol sérico total $X_1^{Inicial} - X_1^{Final}$	mg/dl
Y ₂ : Variación del colesterol LDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Diferencia del colesterol LDL sérico $X_2^{Inicial} - X_2^{Final}$	mg/dl
Y ₃ : Variación del colesterol vLDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Diferencia del colesterol vLDL sérico $X_3^{Inicial} - X_3^{Final}$	mg/dl
Y ₄ : Variación del colesterol HDL sérico	Cuantitativa Intervalo	Diferencia del colesterol HDL sérico $X_4^{Inicial} - X_4^{Final}$	mg/dl
Y ₅ : Variación del Score THI	Cuantitativa Ordinal	Diferencia del Score $X_5^{Inicial} - X_5^{Final}$	punto THI
Z ₁ : Disminución del colesterol sérico total	Cualitativa Nominal	Existe disminución si colesterol sérico es menor a 200 mg/dl post tratamiento.	(1) Si (2) No
Z ₂ : Mejoría clínica del tinnitus	Cualitativa Nominal	Existe mejoría si hay disminución del score THI de al menos 10 puntos entre toma pre y post tratamiento.	(1): Si (2): No

7.2. Método

7.2.1. Tipo de investigación

La presente investigación es experimental, analítico, longitudinal y prospectivo.

7.2.2. Diseño de investigación

El diseño para determinar la reducción del colesterol sérico y THI con atorvastatina, es el diseño de pre-experimental preprueba postprueba, cuya estructura es la siguiente:

G O1 X O2

Donde:

G: Grupo, conformado por todos los pacientes con tinnitus que sean diagnosticados con hipercolesterolemia que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

O1: Observación inicial o medición del colesterol inicial (colesterol total, LDL, vLDL, y HDL) y de THI.

X: Estímulo, tratamiento con atorvastatina 40mg por 3 meses.

O2: Observación final, medición de colesterol (colesterol total, LDL, vLDL, y HDL) y THI a los 3 meses.

El diseño inicial dará lugar a un diseño correlacional-causal, dirigido a determinar la asociación de la reducción del colesterol sérico y la mejoría clínica de tinnitus:



7.2.3. Proceso de captación de información:

- Se solicitará el permiso necesario para realizar la presente investigación al área de Otorrinolaringología del Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta y obtener los datos relevantes de los pacientes, y al comité de ética.
- Se identificarán los pacientes que constituirán el grupo experimental, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Se tomará en cuenta a todos los pacientes diagnosticados con tinnitus, sin tratamiento concomitante para la hipercolesterolemia que acudan a consultorio externo.
- Los pacientes serán informados sobre el pre-experimento en cuanto a toma de muestra de colesterol sérico, realización de test THI y tratamiento con atorvastatina durante tres meses; además, se solicitará el consentimiento respectivo. Se les solicitará un perfil lipídico durante la consulta, estableciéndose el diagnóstico de hipercolesterolemia (colesterol sérico total mayor o igual a 200 mg/dl). A todos aquellos pacientes con hipercolesterolemia se les pautará un régimen de tratamiento de 40 mg diarios de atorvastatina durante tres meses (45), evaluándose el nivel sérico de colesterol al inicio y a los tres meses y clasificándose en disminución del colesterol sérico total dentro de los límites normales (colesterol sérico total menor a 200 mg/dl) y no disminución del colesterol sérico total dentro de los límites normales (colesterol sérico total mayor o igual a 200 mg/dl) (32). El diagnóstico de tinnitus se realizará en el consultorio externo de Otorrinolaringología, según anamnesis e historia clínica. Se usará el Cuestionario Screener de Tinnitus (36) para la clasificación de éste. Solo se tomará en cuenta el tinnitus de tipo crónico, intermitente y/o constante (ANEXO N° 2). La mejoría del tinnitus se evaluará en el consultorio externo de Otorrinolaringología por medio del test de discapacidad de tinnitus (THI) el cual se realiza en la primera consulta y en el control a los 3 meses de tratamiento con atorvastatina, clasificándose como mejoría una disminución mayor o igual a 10 puntos (ANEXO N° 3) (32).

•Se procederá con el recojo de la información de la historia clínica y los informes de las pruebas realizadas, los que serán consignados en una ficha de recolección de datos.

7.2.4. Procesamiento de la información

El procesamiento de la información será automático y se utilizará una computadora Intel Core i7-7700 con Windows 10 y el programa IBM SPSS Statistics 25 en el que será registrada la data recolectada. Asimismo, se empleará EPIDAT 4.2.

7.2.5. Análisis de los datos

En análisis de datos de las variables originales se realizará en base a las medias y desviaciones estándar.

La reducción del colesterol sérico y sus fracciones con atorvastatina y el score THI será evaluada empleando la prueba t-student, unilateral, para comparación de medias con datos relacionados, y la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la normalidad.

La correlación entre la variación del colesterol sérico total y sus fracciones con atorvastatina y la variación del score THI será evaluada empleando el test t-student para coeficiente de correlación de Pearson.

La asociación entre la reducción de colesterol sérico con atorvastatina y mejoría clínica del tinnitus será evaluada empleando el test X^2 de independencia de criterios. Asimismo, se utilizará el coeficiente Kappa de concordancia entre ambas variables a través de la prueba Z.

Las pruebas estadísticas se realizarán al 5% de significancia.

7.2.6. Ética

El presente proyecto se realizará respetando los lineamientos éticos y morales que guían las investigaciones biomédicas especificados en la declaración de Helsinki II. Toda fuente de información son las historias clínicas, en la recolección de datos no se tendrá en cuenta el nombre del

paciente, de modo que los datos recolectados serán de carácter confidencial y privado, y sólo tendrá acceso a ellos el personal investigador.

8. Bibliografía.

1. Elgoyhen AB, Langguth B. Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. *Drud Discov Today*. 2010; 15:300-5.
2. Vernon J. *Tinnitus Treatment and Relief*. Boston: Allyn and Bacon. 1998; 223-7.
3. Stouffer J, Tyler R. Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *J Speech Hear Disord*. 1990; 55:439-453.
4. Robles H. Proyecto Tinnitus ECCI-HUS: Análisis de los Resultados de la Investigación. *Rev. Sistemas, Cibernética e Informática*. Colombia. 2011; 8(2):32-37.
5. McFadden, D. *Tinnitus: Facts, Theories, and Treatments*. Washington National Research Council. 1982.
6. American Speech Language Hearing Association. (S.F). ASHA. Recuperado el 01 de Diciembre de 2018, de <http://www.asha.org/public/hearing/Tinnitus/>
7. Adjajian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. *Hear Res*. 2009; 253:15-31.
8. Baguley D. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull*. 2002; 63:195-212.
9. Lockwood A, Salvi R, Burkard R. Tinnitus. *N Engl J Med*. 2002; 347:904-10.
10. Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus. *PLoS One* 2012; 7:e34878.
11. Alvo A, Nazar R. Aproximación inicial para el diagnóstico y manejo del paciente con tinnitus. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2010; 21: 223-31.
12. Newman C, Jacobson G, Spitzer J. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996; 122(2):143-148.
13. American Tinnitus Association. (S.F). ATA. Recuperado el 01 de Diciembre de 2018, de <https://www.ata.org/managing-your-tinnitus>
14. Espinosa J, Heitzmann T, López J. Tratamiento farmacológico de los acúfenos: mucho ruido y pocas nueces. *Revista de Neurología*. 2014; 59(4): 164-174.
15. Scheibe F, Haupt H, Baumgartl H. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation: Auditory function of the inner ear. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1997; 254(2):91-94.
16. Sezer E, Sozmen E, Nart D, Onat T. Effect of atorvastatin therapy on oxidant-antioxidant status and atherosclerotic plaque formation. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7:333-43.
17. Seidman M, Ahmand N, Bai U. Molecular Mechanisms of Age Related Hearing Loss. *Ageing Res Rev*. 2002; 1: 331-343.

18. Ullrich D, Auerbach G, Drobik C. A prospective Study of Hyperlipidemia as a Pathogenic Factor in Sensorineural Hearing Loss. *European Arch Oto Laryngol.* 1992; 242: 273
19. Villares C, Carbajo J, Calvo J, Fernández M, Blanco P, Risueño M. Perfil Lipídico de la Sordera Ligada al Envejecimiento. *Nutr Hosp.* 2005; 20 (1):52-57.
20. Cai Q, Du X, Zhou B, Cai C, Kermany M, Zhang C, et al. Effects of simvastatin on plasma lipoproteins and hearing loss in apolipoprotein E gene-deficient mice. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009; 71:244-50.11.
21. Feron O, Dessy C, Desager JP, Balligand JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibition promotes endothelial nitric oxide synthase activation through a decrease in caveolin abundance. *Circulation* 2001;103:113Y8.
22. Dujovne C, Harris W, Altman R, Overhiser R, Black D. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000;85:350Y3.
23. Rosen S, Olin P. Hearing loss and coronary heart disease. *Arch Otolaryngol.* 1986; 82: 236-243R.
24. Shikora M, Dixon W, Morizono T, Leslie K. Diet-induced hyperlipidemia and auditory dysfunction. *Acta Oto-Laryngologica.* 1986; 102(5-6):372-81.
25. Gratton M, Wright C. Alteration of ear morphology in experimental hypercholesterolemia. *Hear Res.* 1992; 61:97–105.
26. Pulec J, Pulec M, Mendoza I. Progressive sensorineural hearing loss, subjective tinnitus and vertigo caused by elevated blood lipids. *Ear Nose Throat J.* 1997; 76:716-20.
27. Kojima Y, Ito S, Furuya N. Hearing improvement after therapy for hyperlipidemia in patients with chronic-phase sudden deafness. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110:105-8.
28. Tatsuhiro O, Masaharu U, Yutaka N. A study of tinnitus vertigo patients with hyperlipidemia. *Otologia Fukuoka.* 2002; 48:313-8.
29. Sutbas A, Yetiser S, Satar B, Akcam T, Karahatay S, Saglam K. Low-cholesterol diet and antilipid therapy in managing tinnitus and hearing loss in patients with noise-induced hearing loss and hyperlipidemia. *Int Tinnitus J.* 2007; 13:143-9.
30. Olzowy B, Canis M, Hempel J, Mazurek B, Suckfu M. Effect of Atorvastatin on Progression of Sensorineural Hearing Loss and Tinnitus in the Elderly: Results of a Prospective, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Otology & Neurotology.* 2007; 28:455-458.

31. Canis M, Olzowy B, Welz C, Suckfüll M, Stelter K. Simvastatin and Ginkgo biloba in the treatment of subacute tinnitus: a retrospective study of 94 patients. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 2011; 32:19-23.
32. Hameed M, Sheikh Z, Ahmed A, Najam A. Atorvastatin in the Management of Tinnitus with Hyperlipidemias. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2014; 24 (12): 927-930.
33. Lozano M, Melo M, Isabel M, Oviedo K. Tratamiento del tinnitus en audiología: una revisión sistemática. *Corporación Universitaria Iberoamericana*. 2017
34. Peña A. Bases fisiopatológicas del tratamiento del tinnitus neurosensorial: Rol del sistema auditivo eferente. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2008; 68(1): 49-58.
35. De Ridder D, Elgoyhen A, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108:8075-80.
36. Henry J, Griest S, Austin D, Helt W, Gordon J, Thielman E, Theodoroff S, Lewis S, Blakenship C, Zaugg T, Carlson K. Tinnitus Screener: Results From the First 100 Participants in an Epidemiology Study. *American Journal of Audiology*. 2016; 153–160.
37. Peña A. Evaluación de la incapacidad provocada por el tinnitus: homologación lingüística nacional del Tinnitus Handicap Inventory (THI). *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2006; 66: 232-235
38. McCombe A, Baguley D, Coles R, et al. Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists. *Allied Sci* 2001; 26 (5): 388-93
39. Cáceres J. Colesterol Total y sus Fracciones en Adultos Jóvenes de Altura: Cusco. *SITUA - Revista Semestral de la Facultad de Medicina Humana - UNSAAC*. 2002; 11 (21): 25-30
40. Ascaso J, Millán J, Hernández A, Blasco M, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2017; 29(2):86-91.
41. Clerici W, Yang L. Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function. *Hear Res*. 1996; 101:14–22.
42. Hildesheimer M, Rubinstein M, Nuttal AL, Lawrence M. Influence of blood viscosity on cochlear action potentials and oxygenation. *Hear Res*. 1982; 8:187–198.
43. Suckfull M, Thiery J, Schorn K, et al. Clinical utility of LDL-apheresis in the treatment of sudden hearing loss: A prospective, randomized study. *Acta Otolaryngol*. 1999; 119(7):763–766.
44. Renders L, Mayer-Kadner I, Koch C, et al. Efficacy and drug interactions of the new HMG-CoA reductase inhibitors cerivastatin and atorvastatin in CsA-treated renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16:141Y6.

45. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, Noel C, et al. ACC/AHA Release Updated Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce ASCVD Risk. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129:S1–S45
46. Dujovne C, Harris W, Altman R, Overhiser R, Black D. Effect of atorvastatin on hemorheologic-hemostatic parameters and serum fibrinogen levels in hyperlipidemic patients. *Am J Cardiol* 2000; 85:350Y3.
47. Camacho J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *Acta méd. Costarrica*. 2008; vol.50 n.1.
48. Fernández P. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria* 1996; 3: 138-14.

B.2. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

Cronograma de trabajo	Fecha de Inicio	Fecha de Término
Búsqueda del Proyecto	15/05/18	20/07/18
Planificación y elaboración del proyecto.	21/07/18	25/10/18
Evaluación y aprobación del proyecto	26/10/18	31/12/18
Recolección de datos	01/01/19	01/12/19
Procesamiento y análisis de los datos.	02/12/19	15/12/19
Redacción de informe	16/12/19	31/12/19

B.3 PRESUPUESTO.

Recursos no disponibles:

Partida	Nombre del recurso	Costo (S/.)
02.0	BIENES	
02.13	Materiales de escritorio	80.00
02.15	Material de impresión	150.00
02.20	Búsqueda Bibliográfica e Internet	30.00
	Impresiones y fotocopias	200.00
02.21	Otros	50.00
	Subtotal	510.00
03.0	SERVICIOS	
03.00	Movilidad local	100.00
03.01	Estadístico	150.00
03.18	Encuadernación	90.00
03.25	Otros	50.00
	Subtotal	390.00

BIENES.....	S/. 510.00
SERVICIOS.....	S/. 390.00
TOTAL.....	S/. 900.00

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NÚMERO:

HC: EDAD: (AÑOS) SEXO:.....

PROCEDENCIA:

OCUPACIÓN:.....

INSTRUCCIÓN: COMPLETAR

1.- PUNTAJE DEL TEST DE DISCAPACIDAD DE TINNITUS (THI):

Valor inicial THI:

Valor final THI (3 meses):

2.- HA HABIDO MEJORÍA MAYOR A 10 PUNTOS EN EL THI

SI ()

NO ()

3.- VALOR DE COLESTEROL SÉRICO A LOS 3 MESES

MENOR A 200 mg/dl ()

MAYOR O IGUAL A 200 mg/dl()

ANEXO 2

TINNITUS SCREENER
Tinnitus son zumbidos, soplos, rugidos, sibilancias, murmullos, silbidos o chirridos suaves o fuertes en los oídos o cabeza. Durante el AÑO PASADO
1. Ha experimentado tinnitus durante más de 2 – 3 minutos? <input type="checkbox"/> NO: DETENER AQUÍ <input type="checkbox"/> SI: IR A #2
2. Ha experimentado tinnitus por al menos 6 últimos meses? <input type="checkbox"/> NO: IR A #3 <input type="checkbox"/> SI: IR A #3
3. En un cuarto cerrado ¿Puede escuchar tinnitus? <input type="checkbox"/> Siempre: DETENER AQUÍ <input type="checkbox"/> Usualmente: DETENER AQUÍ <input type="checkbox"/> Algunas veces: IR A #4
4. Cuando ha presentado tinnitus en el último año. ¿Ha sido causado por algún evento? (Resfrío, alergias, medicaciones, sonidos fuertes) <input type="checkbox"/> NO: IR A #6 <input type="checkbox"/> SI, Algunas veces: IR A #5 <input type="checkbox"/> SI, Siempre: IR A #5
5. ¿Su zumbido parece ir y venir solo, además de un evento reciente? <input type="checkbox"/> NO: DETENER AQUÍ <input type="checkbox"/> SI: IR A #6
6. Ha experimentado tinnitus: <input type="checkbox"/> Diariamente o semanalmente <input type="checkbox"/> Mensualmente o anualmente

Clases de tinnitus según respuesta

No Tinnitus _____

1: Si

Tinnitus agudo _____

2: NO

Tinnitus crónico _____

2: SI

Tinnitus Constante _____

3: Siempre, Usualmente

Tinnitus Temporal _____

4: SI 5: No

Tinnitus intermitente _____

6: Diariamente o semanalmente

Tinnitus Ocasional _____

6: Mensualmente o anualmente

ANEXO 3:

TEST DE INCAPACIDAD DEL TINNITUS (THI)

1F.	¿Le cuesta concentrarse por culpa del ruido o zumbido de oído?	SI	A veces	No
2F.	¿Le cuesta escuchar a los demás debido a que el zumbido es muy fuerte?	SI	A veces	No
3F.	¿Lo pone mal genio el zumbido del oído?	SI	A veces	No
4F.	¿Se siente confundido por culpa del zumbido del oído?	SI	A veces	No
5C.	¿Se desespera con el ruido o zumbido del oído?	SI	A veces	No
6E.	¿Se queja mucho por tener el zumbido en el oído?	SI	A veces	No
7F.	¿Le cuesta quedarse dormido en la noche por culpa del zumbido del oído?	SI	A veces	No
8C.	¿Cree que el problema de su zumbido es algo sin solución?	SI	A veces	No
9F.	¿El zumbido del oído es un problema que le impide disfrutar de la vida como por ejemplo salir a comer con amigos o ir al cine?	SI	A veces	No
10E.	¿Se siente desilusionado por culpa del zumbido del oído?	SI	A veces	No
11C.	¿Cree que tiene un enfermedad incurable?	SI	A veces	No
12F.	¿El zumbido de oído le impide pasarlo bien?	SI	A veces	No
13F.	¿Le estorba el zumbido de oído en su trabajo o en las labores de la casa?	SI	A veces	No
14F.	¿Se siente a menudo de mal genio por culpa del zumbido del oído?	SI	A veces	No
15F.	¿Le cuesta comprender lo que lee por culpa del zumbido del oído?	SI	A veces	No
16E.	¿Se siente alterado por el zumbido de oído?	SI	A veces	No
17E.	¿Siente que el zumbido de oído ha echado a perder las relaciones con sus familiares y amigos?	SI	A veces	No
18F.	¿Le cuesta sacarse de la cabeza el zumbido y concentrarse en otra cosa?	SI	A veces	No
19C.	¿Siente que no puede controlar el zumbido de oído?	SI	A veces	No
20F.	¿Se siente a menudo cansado por culpa del zumbido de oído?	SI	A veces	No
21E.	¿Se siente deprimido por causa del zumbido de oído?	SI	A veces	No
22E.	¿Lo pone nervioso el zumbido de oído?	SI	A veces	No
23C.	¿Siente que no puede ya hacerle frente al zumbido de oído?	SI	A veces	No
24F.	¿Empeora el zumbido de oído cuando está estresado?	SI	A veces	No
25E.	¿Se siente inseguro por culpa el zumbido de oído?	SI	A veces	No

PUNTAJE TOTAL SI (4) A VECES (2) NO (0):

C. INFORMACIÓN DE LOS INVESTIGADORES (HOJA DE VIDA)

1. Datos personales:

Nombres y apellidos: Luis Carlos Moncada Torres

Lugar y Fecha de nacimiento: Trujillo, Dpto. La Libertad, 15 de Octubre de 1987

Dirección profesional: calle Negrón Ugarte N ° 957 Urb. Las Quintanas. Trujillo.

Teléfono: 232130 — 971455665

Correo: moncadatluis@hotmail.com

2. Estudios Superiores:

2.1 Grado de BACHILLER EN MEDICINA, otorgado en Marzo de 2012

Por la facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Trujillo — Trujillo. Perú.

2.2 Título de MEDICO CIRUJANO, otorgado en Marzo de 2012

Por la facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Trujillo — Trujillo, Perú.

3. Cargos Actuales: Medico Asistente del Servicio de Otorrinolaringología — Hospital Regional JAMO II-2 TUMBES. Desde Marzo 2019 a fecha actual.

4. Proyectos de Investigación actualmente en desarrollo: Ninguno