



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

*Programa de Doctorado en Investigación en
Ciencias de la Salud*

Tesis Doctoral:

***Caracterización de la Hipoacusia en el Paciente
Adulto con Enfermedad Renal Crónica***

***Presentada por HUGO LARA SÁNCHEZ
para optar al Grado de Doctor por la
Universidad de Valladolid.***

Dirigida por:

DR. LUIS ÁNGEL VALLEJO VALDEZATE

DRA. ELISA GIL-CARCEDO SAÑUDO

VALLADOLID, 2020

*A mi familia de México y a mi
nueva familia en España.*

Agradecimientos

Primero a mi Director de Tesis al Dr. Luis Ángel Vallejo Valdezate por su inalcanzable espíritu de trabajo asistencial y docente y por su apoyo incondicional en cada paso de mi formación como Otorrinolaringólogo y en el desarrollo de diferentes proyectos de investigación incluyendo esta Tesis Doctoral.

Agradecer a la Dra. Elisa Gil-Carcedo Sañudo por ser mi Tutora de Tesis así como mi Tutora de Residentes, por enseñarme la importancia que tiene consolidarme como Otorrinolaringólogo pero también por enseñarme la importancia que tiene la Familia.

El Dr. David Herrero Calvo ha sido un pieza imprescindible en este trabajo, al enseñarme el complejo mundo de la Audiología y que además es un referente para mí de cómo desarrollarnos de forma correcta en el ámbito profesional. A la enfermera Marta Santos López que siempre tuvo la mejor disposición y paciencia para enseñarme el manejo de las pruebas audiológicas y que juntos hicimos un gran equipo.

Quiero expresar mi agradecimiento a mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) por el apoyo recibido para la realización de esta Tesis, en especial a Sara, Claudia, Gabriela e Isidora que han sido las primeras Residentes que he tenido en mi primera etapa como Adjunto. Tengo un gran recuerdo de ustedes y les agradezco su apoyo en esas largas tardes por el HURH realizando pruebas audiológicas.

Por otro lado, agradecer al Dr. José María Monfá Bosch y a la Dra. María Eugenia Plagaro del Servicio de Nefrología del HURH que me abrieron las puertas del Servicio y de sus pacientes y que sin su disponibilidad y ayuda no hubiera podido desarrollar esta Tesis.

Agradecer al Doctor en Matemáticas Agustín Mayo Iscar por su invaluable colaboración en el análisis estadístico de esta Tesis. De igual forma al Dr. Salim Muñoz Abraham del University of Massachusetts Medical Center y al Dr. Ali Duarte García de la Mayo Clinic por su revisión crítica para lograr la primera publicación que ha resultado de esta Tesis.

Sin duda no podemos olvidar y les doy mi más sincero agradecimiento a todos los pacientes que de forma desinteresada y con buena voluntad aceptaron participar en este estudio de investigación.

Un pilar fundamental ha sido y será siempre mi familia en México que ha sido mi motivación e impulso para aprovechar al máximo las oportunidades profesionales y de formación que se me han presentado. Sobre todo mis padres, mi hermana y mi abuela.

Y para terminar, agradezco infinitamente a mi nueva familia en España, con una mención especial a María y al pequeño Hugo Alonso, ambos mi motor de vida.

Índice

| | |
|---|-----------|
| Abreviaturas | 11 |
| 1. Introducción | 15 |
| a. Hipoacusia Neurosensorial y Enfermedades Sistémicas | 17 |
| b. Enfermedad Renal Crónica: Definición, Manifestaciones Clínicas y Clasificación. | 18 |
| c. Hipoacusia Neurosensorial y Enfermedad Renal Crónica | 22 |
| i. Epidemiología | 22 |
| ii. Fisiopatología: Correlación del daño auditivo en enfermos renales. | 22 |
| iii. Fisiopatología: Microcirculación Coclear y Pericitos. | 25 |
| iv. Fisiopatología: Microcirculación Glomerular y Podocitos. | 26 |
| v. Fisiopatología: Disfunción Endotelial. | 27 |
| d. Perfil Audiométrico: Pruebas Audiológicas | 28 |
| i. Audiometría Tonal Liminar | 28 |
| ii. Otoemisiones Acústicas (OAEs) | 31 |
| iii. Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs) | 31 |
| iv. Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs): Utilidad Clínica. | 34 |
| v. Otoemisiones Acústicas por Productos de Distorsión (DPOAEs) | 34 |
| vi. Potenciales Evocados Auditivos (PEA) | 36 |
| vii. Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) | 38 |
| viii. Vía Auditiva Ascendente | 38 |
| ix. Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC): Descripción de sus componentes | 42 |
| e. Bases Teóricas a partir de Estudios de Investigación Previos | 44 |

| | | |
|--|-------|-----------|
| 2. Justificación | | 47 |
| 3. Hipótesis | | 51 |
| 4. Objetivos | | 55 |
| 5. Metodología | | 59 |
| a. Sujetos de Estudio | | 60 |
| b. Pruebas Audiológicas Realizadas | | 62 |
| c. Análisis Estadístico | | 63 |
| 6. Resultados | | 65 |
| a. Demográficos | | 66 |
| b. Audiometría Tonal Liminar (ATL) | | 67 |
| c. Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs) | | 69 |
| d. Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (DPOAEs) | | 70 |
| e. Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) | | 72 |
| f. Relación entre la severidad de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y el daño auditivo. | | 75 |
| 7. Discusión | | 81 |
| a. Modelo Fisiopatológico del Daño Auditivo en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica | | 82 |
| b. Criterios de Selección Estrictos y Control de Variables de Confusión | | 83 |
| c. Pruebas Audiológicas Utilizadas | | 84 |
| d. Resultados de la Audiometría Tonal Liminar | | 84 |
| e. Resultados de las Otoemisiones Acústicas | | 85 |
| f. Resultados de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral | | 86 |
| g. Relación entre la Severidad de la Enfermedad Renal Crónica y el Grado de Hipoacusia Neurosensorial | | 87 |
| h. Prueba de Predicción de Daño Auditivo | | 87 |

| | |
|---|------------|
| 8. Conclusiones | 91 |
| 9. Limitaciones del Estudio | 95 |
| 10. Utilidad de los Resultados en Relación con la Salud y la Formación | 99 |
| 11. Anexos | 103 |
| a. Consentimientos Informados | 104 |
| b. Publicación Revista de Alto Impacto | 108 |
| 12. Bibliografía | 131 |

Abreviaturas

| | |
|---------|--|
| AI | Corteza Auditiva Primaria |
| AII | Corteza Auditiva Secundaria |
| ATL | Audiometría Tonal Liminar |
| BIAP | Bureau International d'Audiophonologie (Oficina Internacional de Audiofonología) |
| CAE | Conducto Auditivo Externo |
| CCE | Células Ciliadas Externas |
| CCI | Células Ciliadas Internas |
| CGM | Cuerpo Geniculado Medial |
| CI | Cardiopatía Isquémica |
| CI | Colículo Inferior |
| COS | Complejo Olivar Superior |
| dB | decibelios |
| DE | Desviaciones Estándar |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DP-Gram | Distortion Product Diagram (Diagrama de Productos de Distorsión) |
| DPOAEs | Distortion Product OtoAcoustic Emissions (OtoEmisiones Acústicas por Productos de Distorsión) |
| ECoG | Electrococleografía |
| ERC | Enfermedad Renal Crónica |
| H | Frecuencias Altas |
| HAS | Hipertensión Arterial Sistémica |
| HL | Hearing Level (Nivel de Audición) |

| | |
|-------|--|
| HR | Hazard Ratio (Cociente de Riesgo) |
| Hz | Hercio |
| IC | Intervalo de Confianza |
| ICAM1 | Intercellular Adhesion Molecules (Moléculas de Adhesión Intercelulares) |
| L | Low Frequencies (Frecuencias Bajas) |
| LL | Lemnisco Lateral |
| MC | Potenciales Microfónicos Cocleares |
| ms | milisegundo |
| NC | Núcleo Coclear |
| NCAV | Núcleo Coclear AnteroVentral |
| NCD | Núcleo Coclear Dorsal |
| NCOV | Núcleo Coclear PosteroVentral |
| NDLL | Núcleo Dorsal del Lemnisco Lateral |
| NMCT | Núcleo Medial del Cuerpo Trapezoide |
| NO | Nitric Oxide (Óxido Nítrico) |
| eNOS | endothelial Nitric Oxide Synthase (Oxido Nítrico Sintetasa Endotelial) |
| NVLL | Núcleo Ventral del Lemnisco Lateral |
| OAEs | OtoAcoustic Emissions OtoEmisiones Acústicas |
| OR | Odds Ratio |
| OSL | Núcleo Olivar Superior Lateral |
| OSM | Núcleo Olivar Superior Medial |

| | |
|--------|--|
| PDGF | Platelet-Derived Growth Factor (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas) |
| PEA | Potenciales Evocados Auditivos |
| PEALM | Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Media |
| PEALL | Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Larga |
| PEATC | Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral |
| PEATCa | Potenciales Evocados Auditivos Automáticos de Tronco Cerebral |
| ROC | Receiver Operating Characteristic (Característica Operativa del Receptor) |
| SPL | Sound Pressure Level (Nivel de Presión Sonora) |
| TEOAEs | Transient Evoked OtoAcoustic Emissions (OtoEmisiones Acústicas Evocadas Transitorias) |
| TFGe | Tasa de Filtración Glomerular estimado |
| TGF | Transforming Growth Factor (Factor de Crecimiento Transformante) |
| TIE2 | Tyrosine Kinase Endothelial Receptor 2 (Receptor Endotelial de Tirosina Cinasa 2) |
| Tto | Tratamiento |
| UA | Umbral Auditivo |
| UAF | Umbral Auditivo Altas Frecuencias |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) |
| VCAM1 | Vascular Cell Adhesion Molecule (Molécula de Adhesión Vascular) |

1

INTRODUCCIÓN



Hipoacusia Neurosensorial y Enfermedades Sistémicas

La hipoacusia neurosensorial está asociada con varias enfermedades y alteraciones órgano-específicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial sistémica (HAS), la cardiopatía isquémica (CI), el tabaquismo, la dislipidemia y la demencia [1-7].

La DM tanto tipo 1 como tipo 2 se ha confirmado como un factor riesgo para desarrollar hipoacusia neurosensorial. Esto se ha confirmado en meta-análisis y revisiones sistemáticas las cuales coinciden que existe una mayor incidencia significativa de hipoacusia neurosensorial comparado con pacientes controles [8,9].

La HAS se ha asociado a hipoacusia neurosensorial en estudios prospectivos con una incidencia promedio de 36 casos por 1000 personas-año. Aunque la asociación de hipertensión arterial es controvertida debido a variables de confusión en estudios en los que se debe tomar en cuenta otros factores o enfermedades asociadas como la edad, la DM, la dislipidemia, el tabaquismo y la exposición a ruido [10,11].

En el caso de la CI parece que la hipoacusia y específicamente la presencia de una hipoacusia súbita es un marcador temprano para que un paciente desarrolle CI en un futuro con un Hazard Ratio (HR) de 1.22 y un Intervalo de Confianza (IC) 95%:1.05 - 1.43 [12,13].

En un estudio reciente de familias americanas-japonesas se ha visto que hay 5 veces más probabilidad de tener hipoacusia en fumadores que en no fumadores con un Odds Ratio (OR) de 5.22 y un Intervalo de Confianza del 95% (IC): 1.24, 22.03 [14].

La dislipidemia y específicamente la hipercolesterolemia se ha visto asociada a hipoacusia neurosensorial y en algunos estudios a un mayor riesgo de hipoacusia súbita idiopática siendo 1.6 veces más probable de presentarse que en pacientes controles (HR 1.60 IC 95%: 1.39-1.85) [15,16].

Existe una correlación entre la pérdida de audición y la aparición de demencia debido a diversos mecanismos. En meta-análisis prospectivos se ha visto un HR de 1.49 (IC 95%: 1.30-1.67) lo cual confirma una mayor probabilidad de desarrollar demencia incluso con hipoacusias leves [7,17].

La hipoacusia neurosensorial y la enfermedad renal crónica (ERC) se vinculó por primer vez en 1927 cuando Alport [18] describió la relación entre la hipoacusia y la enfermedad renal familiar [19]. Sin embargo no fue hasta la década de los 80s y 90s que se realizaron diversos estudios que demuestran la incidencia y han tratado de demostrar el mecanismo potencial de la disfunción auditiva en pacientes con ERC [20].

Enfermedad Renal Crónica: Definición, Manifestaciones Clínicas y Clasificación.

La ERC es una patología irreversible que implica daño renal y/o disminución de la función renal [21]. La ERC es una enfermedad devastadora y que ha crecido rápidamente como un problema de salud global, además de ser una de las causas más importantes de muerte y discapacidad a nivel mundial [22].

La definición y clasificación de la ERC ha evolucionado a lo largo del tiempo, actualmente las guías internacionales definen la ERC como la presencia de daño renal, generalmente detectado cuando se tiene una eliminación de albúmina urinaria mayor de 30mg/día o su equivalente, o la disminución de la función renal teniendo una tasa de filtración glomerular estimado (TFGe) menor de 60 ml/min/1.73m² durante 3 o más meses, independientemente de la causa.

La persistencia de daño renal o la disminución del filtrado glomerular durante al menos 3 meses es necesaria para diferenciar la ERC de la enfermedad renal aguda [21, 23].

La TFGe se considera como el mejor parámetro para evaluar la función renal de forma global, y una disminución de la TFGe indica de forma fiable una progresión de la enfermedad renal.

La TFGe en individuos normales varía de acuerdo a la edad y al género (Figura 1), la ingesta proteica diaria y probablemente por origen étnico-racial. A pesar de dicha variabilidad, está ampliamente aceptado que una TFGe por debajo de 60 ml/min/1.73m² se considera como un claro descenso de la TFGe y define la ERC [24, 25].

La clasificación de la ERC se establece de acuerdo a la TFGe. El objetivo de esta clasificación es establecer una guía de manejo, incluyendo una estratificación del riesgo debido a la progresión y complicaciones que puede tener la ERC. La clasificación internacionalmente estandarizada y aceptada se describe en la Tabla 1.

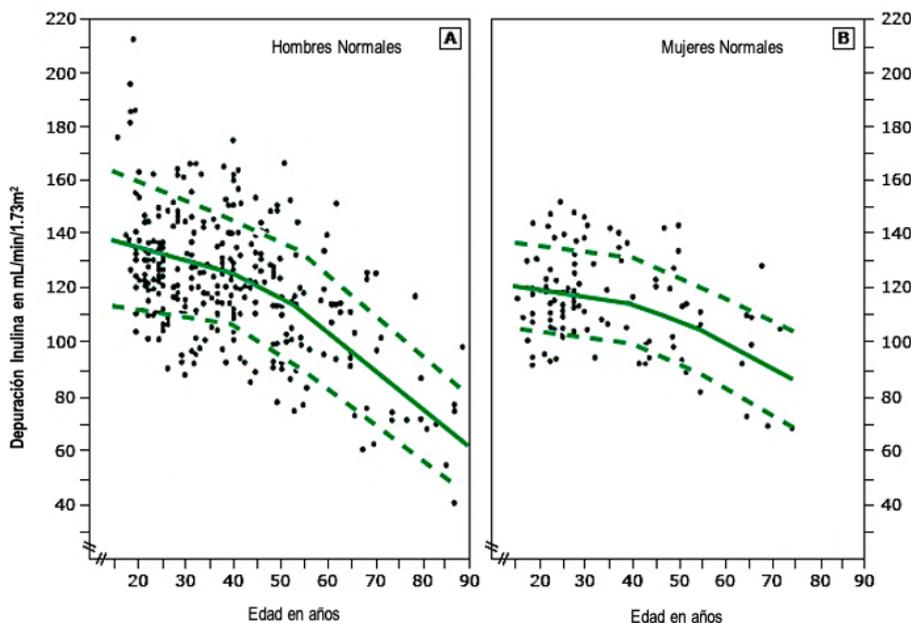


Figura 1

Valores normales de depuración urinaria de inulina: Hombres (Panel A) y Mujeres (Panel B). Están expresados los diferentes rangos de edad con la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida con inulina. Las líneas sólidas representan la media de la TFGe por década de edad, y la línea discontinua representa el valor de una desviación estándar (DE) por arriba y por debajo de la media de la TFGe por década de edad.

-Tomado de : Wesson L. Physiology of the Human Kidney, Grune & Stratton, New York 1969, p.96 [25]

Tabla 1

| Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) de acuerdo a la Tasa de Filtrado Glomerular estimada (TFGe) | | |
|--|-----------------------------------|---|
| Estadios ERC | TFGe (mL/min/1.73m ²) | Definición |
| G1 | ≥90 | Normal o Alto |
| G2 | 60 a 89 | Disminución leve |
| G3a | 45 a 59 | Disminución leve-moderada |
| G3b | 30 a 44 | Disminución moderada-severa |
| G4 | 15 a 29 | Disminución severa |
| G5 | < 15 | Falla Renal (agregar D si está en tratamiento con Diálisis) |

Tomado de :

-KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl): 5 [21].

Los pacientes con enfermedad renal pueden tener múltiples manifestaciones clínicas. Algunos de ellos son síntomas o signos directamente relacionados con el riñón como lo es la hematuria o la disminución de la producción urinaria o asociados a manifestaciones extrarenales como es el edema sobretodo en miembros inferiores, la hipertensión y los signos de uremia.

Los signos y síntomas más característicos de la ERC se detallan en la Figura 2. En la mayoría de los casos, los pacientes con ERC se encuentran asintomáticos y de forma incidental se identifica que hay una elevación de la creatinina sérica, la cual se ha mantenido estable de forma crónica. Dependiendo de la duración y de la severidad de la ERC, los pacientes también pueden presentar síntomas o signos tardíos como debilidad generalizada, fatigabilidad, anorexia, vómitos, cambios en el estado mental y crisis epilépticas.

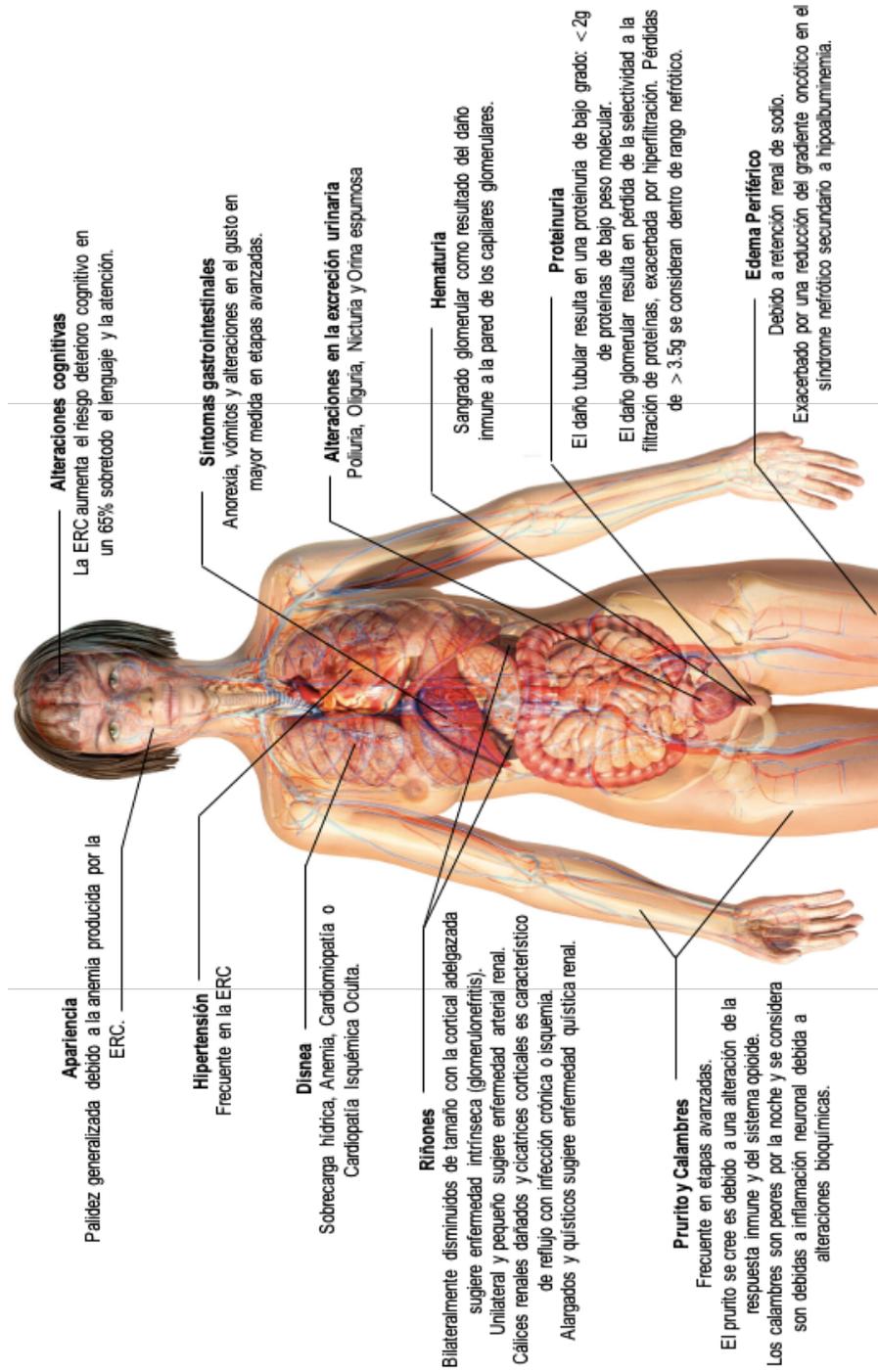


Figura 2

Signos y Síntomas característicos de la Enfermedad Renal Crónica.

Tomado de: Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. Lancet 2017; 389: 1238-52 [23].

La principal causa de ERC es la Diabetes Mellitus con un 30-50% del total de los pacientes con ERC y afecta a 285 millones de adultos a nivel mundial. La nefropatía diabética se caracteriza por una esclerosis y fibrosis glomerular como consecuencia de los cambios metabólicos y hemodinámicos de la propia Diabetes.

La evaluación clásica de la ERC divide las diferentes etiologías de ERC como:

1. Prerenal: Existe una disminución de la presión renal de perfusión.
2. Renal intrínseca: Presencia de patología vascular, en el glomérulo o en el intersticio/túbulos renales.
3. Postrenal: Es fundamentalmente obstructiva.

La enfermedad prerenal suele ocurrir en pacientes que han tenido insuficiencia cardíaca o cirrosis con una disminución persistente de la perfusión renal, lo cual aumenta la predisposición de daño intrínseco renal, como es la necrosis tubular.

La enfermedad vascular renal intrínseca, tiene como causa más frecuente la nefroesclerosis, que inicialmente daña los vasos sanguíneos, pero posteriormente también se ve afectado el glomérulo y la porción tubulointersticial. Enfermedades vasculares renales como la estenosis de la arteria renal debido a patologías como la aterosclerosis o la displasia fibromuscular, en el curso de meses o años, puede generar una nefropatía isquémica caracterizada por una glomeruloesclerosis y fibrosis tubulointersticial.

La enfermedad glomerular intrínseca se puede clasificar en nefrítica y nefrótica: El patrón nefrítico se caracteriza por alteraciones en la microscopía urinaria con la presencia de cilindros de glóbulos rojos y células rojas dismórficas, en ocasiones glóbulos blancos y un grado variable de proteinuria. El patrón nefrótico que es manifiesto en muchos casos en la Diabetes Mellitus, se asocia con proteinuria generalmente en un rango de más de 3,5g en 24 horas y con un análisis microscópico urinario inactivo con pocas células o cilindros.

La enfermedad túbulo-intersticial tiene como patología más común la enfermedad poliquística renal del adulto, de fuerte componente hereditario: autosómica dominante. Otras etiologías incluye la nefrocalcinosis, más frecuentemente debida a hipercalcemia y/o hiperuricemia, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, nefropatía por reflujo en niños y adultos jóvenes y otras patologías menos frecuentes.

Por último, la enfermedad postrenal o nefropatía obstructiva, se caracteriza por una obstrucción crónica debida a un problema prostático o a un tumor abdomino-pélvico que hace efecto masa a nivel del uréter, vejiga o uretra. La litiasis renal bilateral es otra causa relativamente frecuente de nefropatía obstructiva. Por último, la fibrosis retroperitoneal es una causa poco prevalente de obstrucción ureteral crónica, que si no se trata de forma precoz puede originar una nefropatía obstructiva con una fibrosis tubulointersticial irreversible [21, 23].

Existen varias opciones de tratamiento disponibles en los pacientes con ERC en las etapas tempranas de la enfermedad. El tratamiento en estadios avanzados (Estadio V K/DOQI de ERC definido como un Filtrado glomerular $<15\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$) puede implicar un proceso complejo de terapia de reemplazo renal. Esto incluye diálisis (hemodiálisis/diálisis peritoneal), trasplante renal o tratamiento conservador si el paciente no tolera lo anterior o no lo desea [26].

Hipoacusia Neurosensorial y Enfermedad Renal Crónica

Epidemiología

La incidencia de hipoacusia en pacientes con ERC en estudios en los que se compara con la población general oscila entre el 46 y el 77% con diferencias entre los distintos estudios debido a la población que se incluyó, el grado de severidad que se tomó como punto de corte de hipoacusia y la metodología de los estudios [20].

Baazi et al. [6] estudio 91 pacientes con ERC avanzada en tratamiento sustitutivo con diálisis y encontró una incidencia de hipoacusia neurosensorial promedio del 77%, incluyendo pacientes con hipoacusia leve.

Por otro lado, Ozturan y Lam [5] encontraron una incidencia del 46% de los pacientes pero se tomó como punto de corte hipoacusia neurosensorial de grado moderado a severo. En estudios recientes se han confirmado tasas de incidencia similar entre hipoacusia neurosensorial y ERC [6,27,28].

Además, en un estudio de corte transversal con un tamaño muestral considerable se evaluó la asociación entre hipoacusia neurosensorial y ERC. Se incluyeron a 5226 pacientes mayores de 19 años y se utilizó como punto de corte de diagnóstico de hipoacusia un umbral auditivo de 40dB. En este trabajo se ha encontrado que hay una prevalencia 1,25 veces mayor en pacientes con ERC que los que no la tienen, esto se realizó incluyendo ajustes de variables de confusión que fueron posibles factores de riesgo asociados como lo es el tabaquismo, la DM, la HAS, la dislipidemia, entre otras [29]

Fisiopatología: Correlación del daño auditivo en enfermos renales.

La asociación entre el oído y el riñón y la posibilidad de una correlación positiva entre el deterioro renal y la hipoacusia neurosensorial se intenta explicar de acuerdo a los siguientes fundamentos:

La cóclea y el riñón comparten características fisiológicas en términos de homeostasis hidrolítica y balance ácido-base, localmente en el oído interno y sistémicamente por medio de la función renal. Además de ello, comparten antígenos comunes que los hacen sensibles a factores inmunológicos y medicamentos nefro-ototóxicos.

Se considera que hay mecanismos fisiológicos comunes los cuales involucran intercambio de fluidos y electrolitos en la estría vascular de la cóclea y en la nefrona que explican la asociación entre hipoacusia neurosensorial y ERC. De hecho, varios canales transportadores, bombas de ATP que se expresan en el oído interno también están presentes en el riñón donde son importantes para el intercambio iónico.

Durante la embriogénesis, el oído interno y el riñón comparten parte de su regulación genética y en los casos de mutaciones de dichos genes esto juega un papel crucial en la diferenciación del oído y el riñón, aun cuando se expresen en diferentes fases de la morfogénesis [20, 28, 30, 31].

El oído interno y el riñón muestran una analogía anatómica interesante en términos de microcirculación y en la presencia de pericitos en la estría vascular [32,33] y podocitos en el glomérulo, con la misma función fisiológica. Se muestra un esquema anatómico de la cóclea y de los pericitos de la estría vascular en la Figura 3 y Figura 4 y del corpúsculo renal y de los podocitos de la nefrona en la Figura 5 y Figura 6.

Por otro lado, se ha evidenciado que un estado urémico crónico puede generar neuropatía urémica, mediante mecanismos todavía inciertos. Esta neuropatía urémica es una de las teorías que intenta explicar el daño retrococlear que se ha identificado en algunos estudios [20].

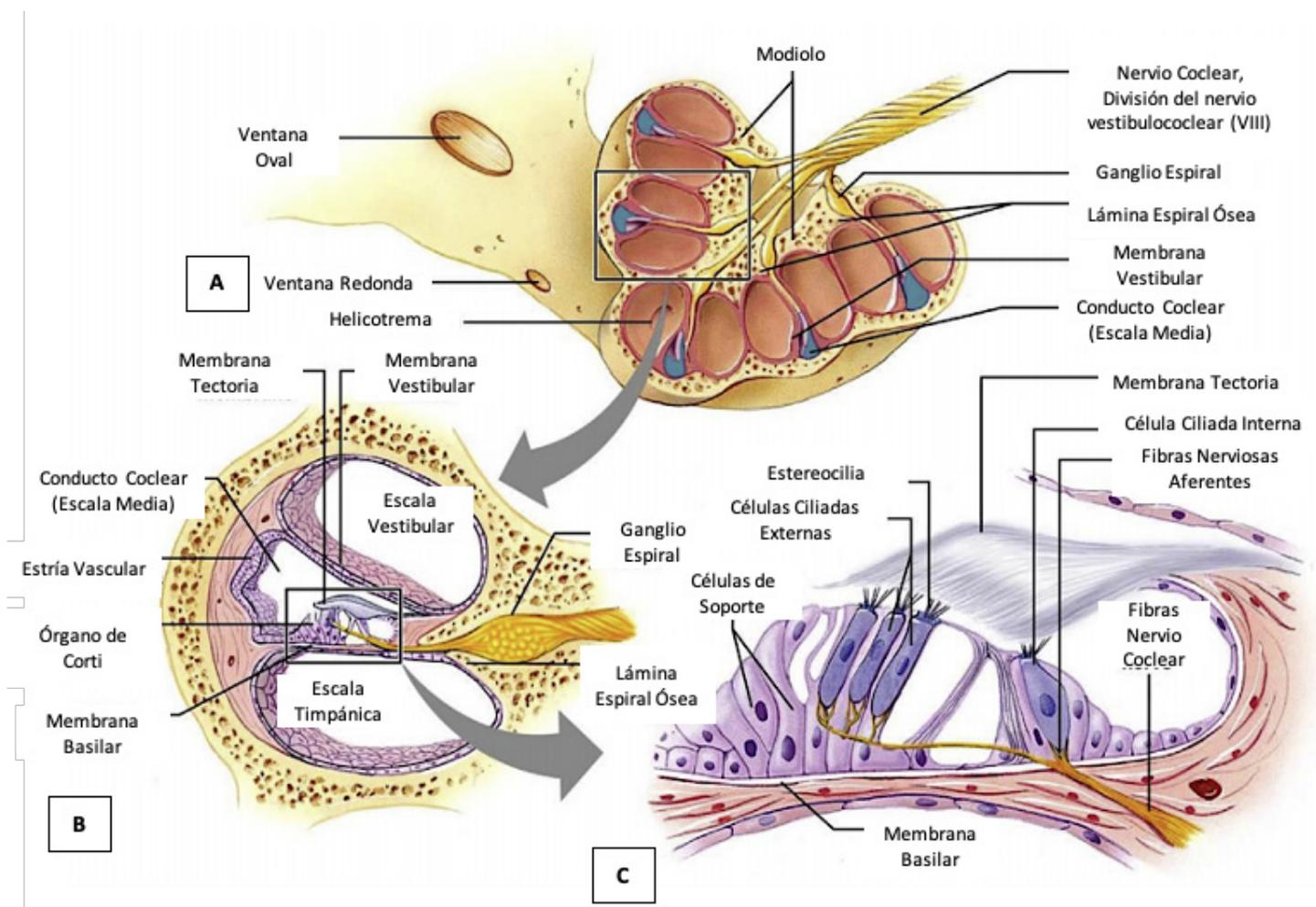


Figura 3

Anatomía de la Cóclea: Panel A: Sección de la cóclea que muestra sus vueltas, la base y el helicotrema. Panel B: Representación coclear donde se observan sus tres compartimentos y la estría vascular. Panel C: Relación de las células ciliadas, membrana basilar y membrana tectoria.

Tomada de: Morrill S, He DZZ, Apoptosis in inner ear sensory hair cells. *Journal of Otology*. 2017; 12: 151-164 [34].

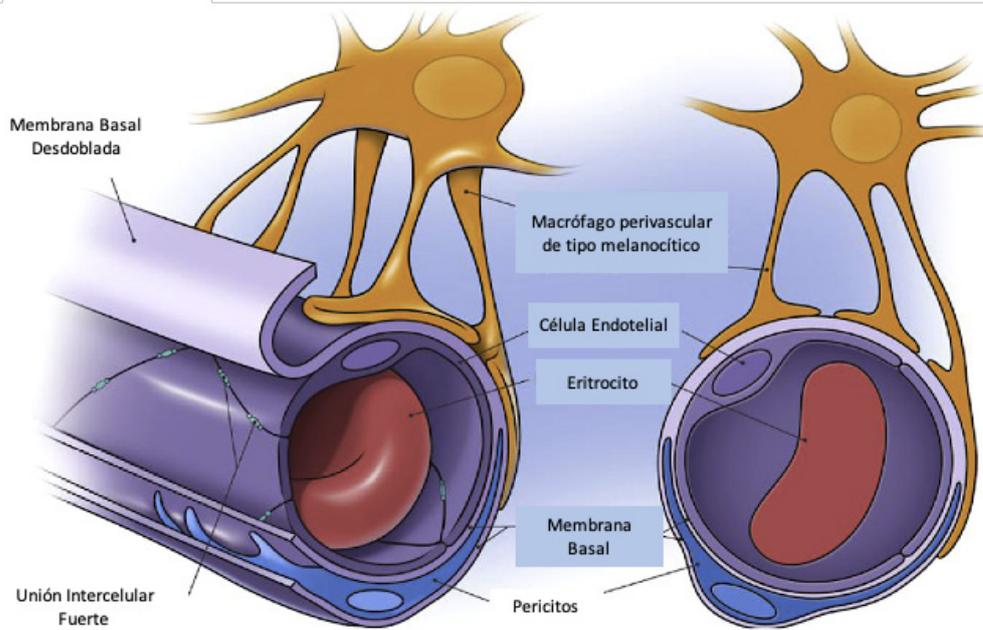


Figura 4

Esquema de la Microcirculación Coclear: Se muestra un corte transversal donde se observan lo componentes principales de la barrera hemato-líquida, específicamente la barrera hemato-líquida intracoclear: células endoteliales, uniones intercelulares fuertes, membrana basal y pericitos.

Tomado de: Neng L., Zhang F., Kachelmeier A., Shi X. Endothelial Cell, Pericyte, and Perivascular Resident Macrophage-Type Melanocyte interactions regulate cochlear intrastrial fluid-blood barrier permeability. JARO. 2013; 14:175-185 [33]

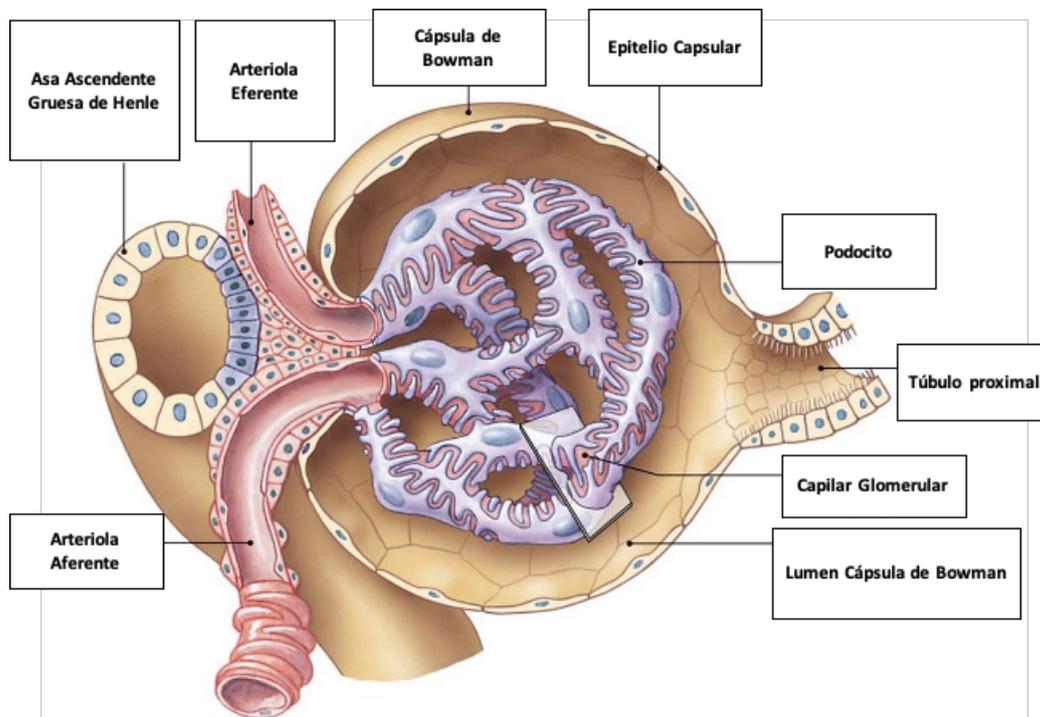


Figura 5

Anatomía del Corpúsculo Renal.

Tomado de: Mescher AL. Junqueira's Basic Histology, 14th Edition. McGraw-Hill Education. 2016 [35].

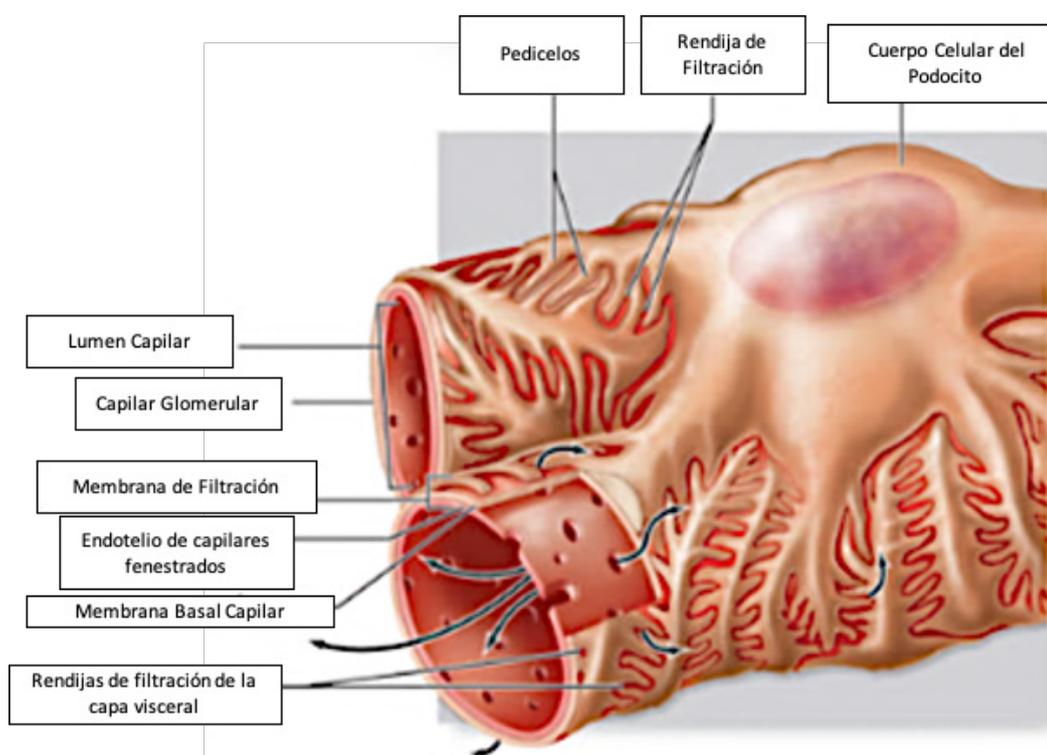


Figura 6

Capa Visceral del Corpúsculo Glomerular: Esquema Podocitos y Membrana de Filtración.

Tomado de: Mescher AL. Junqueira's Basic Histology, 14th Edition. McGraw-Hill Education. 2016 [35].

Fisiopatología: Microcirculación Coclear y Pericitos.

En el oído interno, la microcirculación se caracteriza por la presencia de mecanismos selectos de transporte para mantener un gradiente químico de iones entre la sangre, la perilinfa y la endolinfa. En particular, la red capilar de la estría vascular está formada por un epitelio vascular especializado importante para el control del potencial endococlear, transporte iónico y la producción de endolinfa. El principal elemento en la homeostasis iónica es el K^+ , que es el responsable de la transducción sensorial y de mantener el potencial endococlear. En la endolinfa que llena la escala media de la cóclea, los iones de K^+ viajan hacia las células ciliadas donde provocan una señal y posteriormente se mueven hacia la perilinfa a través de los canales basolaterales donde un nuevo ciclo de K^+ da inicio. El transporte de K^+ en la endolinfa a través del epitelio es un proceso activo mediado por la Na^+/K^+ ATPasa [36]. Esta bomba es expresada en la membrana celular de las células marginales de la estría vascular y en las células secretoras que están bajo regulación de hormonas mineralocorticoides.

Además la hormona antidiurética, la adenil ciclasa y la acuaporina 2 controlan el volumen y la osmolaridad de la endolinfa [37, 38]. La hormona antidiurética, las prostaglandinas, el factor natriurético, los estrógenos y el factor activador de plaquetas son mediadores claves para la regulación hídrica del oído interno. [37, 39]

Los pericitos son cruciales para el correcto funcionamiento de la microcirculación coclear. La relación entre pericitos y células endoteliales es casi 1:2 en la cóclea, similar a lo que se observa en los capilares peritubulares del riñón (1:2.5) [40]. Las protrusiones citoplasmáticas de los pericitos contactan con las células endoteliales capilares previniendo la regresión y regulando la señal-transducción a lo largo de la longitud de los vasos. Los pericitos, como células murales parecidas a músculo liso, presentan actividad contráctil, debido a tropomiosina, desmina y otras proteínas con actividad vasomotora para la regulación del flujo sanguíneo en la microcirculación [40]. Estas células también tienen una importante actividad en la plasticidad vascular y en la regulación inmunológica endotelial al liberar neuromoduladores, péptidos vasoactivos, factores metabólicos, factores de crecimiento y citoquinas [33]. Además los pericitos tienen la capacidad potencial de células madre, por lo que pueden diferenciarse en varios tipos celulares como los macrófagos, fagocitos, fibroblastos y células de músculo liso.

En modelos animales, se ha visto que los pericitos y las células endoteliales promueven fibrosis y pérdida de la microvasculatura después de tener un daño renal. [41, 42]. Por tanto se considera que estas células son cruciales en el mantenimiento de la barrera hemato-laberíntica. Esta evidencia sugiere un incremento en la sensibilidad al daño cócleo-vestibular, cuando ocurre un daño vascular crónico.

Fisiopatología: Microcirculación Glomerular y Podocitos.

Los podocitos y las células mesangiales se pueden considerar formas peculiares de los pericitos por su rol en la estabilidad y función glomerular. Como las protrusiones en los pericitos cocleares, los podocitos tienen procesos primarios y pedicelos que estabilizan el diámetro y la permeabilidad de los glomérulos y generan una transducción de la señal autocrina y paracrina[43]. De manera interesante, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el sistema angiopoyetina/receptor 2 de tirosina cinasa específico (TIE2), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la fostato esfingosina 1 son los principales factores involucrados en la regulación de los podocitos y pericitos [44,45].

Los podocitos constituyen la pared capilar en asociación con las células endoteliales y la membrana glomerular. Estas células tienen propiedades contráctiles y fagocíticas y contribuyen a sintetizar algunos de los componentes de la membrana basal [46]. Además los podocitos producen factores de crecimiento importantes para el mantenimiento de la integridad endotelial de las fenestras, como el VEGF [47], y de promover la diferenciación y quimiotaxis de las células mesangiales por el PDFG. Finalmente, los podocitos son componentes del sistema inmune innato, y contribuyen a proteger el espacio urinario de patógenos.

Fisiopatología: Disfunción Endotelial.

Cabe destacar, que otro factor crítico en la patogénesis de la hipoacusia neurosensorial y la enfermedad renal crónica es la expresión de moléculas endoteliales solubles. La titulación enzimática de moléculas endoteliales solubles, específicamente las moléculas de adhesión intercelulares (ICAM1) y las moléculas de adhesión vasculares (VCAM1), en pacientes con hipoacusia neurosensorial, han indicado niveles más altos que en controles sanos, lo cual confirma la presencia de una disfunción endotelial en la patogénesis de la enfermedad [48]. Niveles de ICAM1 y VCAM1 aumentan progresivamente en pacientes afectados de ERC antes de hemodiálisis, después de hemodiálisis o después de trasplante renal. Por tanto, se confirma la participación de la inflamación endotelial en la enfermedad renal crónica [49].

Otra consecuencia patológica de la disfunción endotelial en la hipoacusia neurosensorial y la ERC es la disminución de la vasodilatación. En el oído, la afectación de la disponibilidad de óxido nítrico (NO) en pacientes con hipoacusia es frecuentemente debido a polimorfismos de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Estas alteraciones genéticas reducen la actividad de la eNOS, con niveles reducidos de NO y una viscosidad sanguínea aumentada que aumenta el daño microcirculatorio [50]. En el riñón, los niveles aumentados de dimetilarginina asimétrica, que es un competidor inhibitorio de eNOS y la presencia de un exceso de especies reactivas de oxígeno reduce la producción de NO y con ello causa una disminución de la vasodilatación endotelial en la ERC [51].

Perfil Audiométrico: Pruebas Audiológicas

Las pruebas audiológicas estándar que se utilizan para obtener un perfil audiométrico completo en un paciente al cual se busca realizar un estudio integral audiológico son: audiometría tonal liminar (ATL), otoemisiones acústicas (OEA) y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC).

Audiometría Tonal Liminar

La audiometría tonal liminar (o audiometría tonal) es una exploración de la función auditiva que consiste en la obtención de los umbrales de audición para las distintas frecuencias, entendiendo como umbral auditivo la intensidad mínima que una persona necesita para detectar la presencia de un sonido aproximadamente el 50% de las veces.

Los umbrales auditivos estudiados serán diferentes según sea el modo en que presentemos al paciente el estímulo auditivo: si el estímulo auditivo se presenta a través de auriculares estudiaremos la vía de conducción aérea, por el contrario si el estímulo auditivo se presenta a través de vibradores óseos estaremos estudiando la vía de conducción ósea.

En cuanto a la forma de realizar la audiometría se ha de tener en cuenta que se trata de una prueba subjetiva, influida por las percepciones y colaboración del paciente así como de las apreciaciones del explorador. Esta subjetividad se reducirá cuanto más depurada sea la técnica de ejecución y mejor sea el entrenamiento de quien la realiza, por ello la audiometría tonal ha de realizarse siguiendo unas normas que permitirán reducir las posibles variabilidades en la prueba [52].

Se considera que los umbrales auditivos son normales cuando la media de los mismos está por debajo de los 20 dB HL [53]. De todos modos no podemos considerar el umbral auditivo como una magnitud de valor absoluto, como un límite perfecto que nos permite separar la audición perfecta de la que no lo es. La audición integra otros factores además de la percepción de un sonido puro.

La audiometría tonal liminar nos permite también averiguar el grado de pérdida auditiva. Habitualmente se utilizan los criterios del Bureau International d'Audiophonologie (BIAP) para su clasificación [53]. Para llevarla a cabo calculamos la media de los umbrales de audición aérea para las frecuencias 500, 1.000, 2.000 y 3.000 Hz, obteniendo así la pérdida media de cada oído. Si una de las frecuencias no es audible, es decir, no hay respuesta se considera una pérdida de 120 dB. Una vez obtenido la pérdida auditiva media podremos definir el grado de hipoacusia atendiendo a la clasificación de la Tabla 2.

Tabla 2

| Grados de Hipoacusia según la Bureau International de Audiophonologie (BIAP) | |
|---|-----------|
| Normoacusia | ≤ 20dB |
| Hipoacusia leve | 21-40dB |
| Hipoacusia moderada | |
| -primer grado | 41-55dB |
| -segundo grado | 56-70dB |
| Hipoacusia grave | |
| -primer grado | 71-80dB |
| -segundo grado | 81-90dB |
| Hipoacusia profunda | |
| -primer grado | 91-100dB |
| -segundo grado | 101-110dB |
| -tercer grado | 111-119dB |
| Hipoacusia total o Cofosis | 120dB |

Tomado de: Recomendación del BIAP 02/1. Bureau International d'Audiophonologie. Lisboa 1997[53].

Un dato fundamental que obtenemos con la audiometría tonal liminar es la comparación de los umbrales obtenidos por vía aérea con los de la vía ósea pues permiten diferenciar entre una hipoacusia de transmisión y una hipoacusia neurosensorial [54].

Cuando nos encontramos con perfiles audiométricos en los que tanto la vía aérea como la vía ósea son patológicas, pero ambas curvas están juntas o muy próximas, la hipoacusia es perceptiva o neurosensorial (Figura 7). Al contrario, en las hipoacusias de transmisión o de conducción las dos curvas están separadas, con una conducción ósea dentro de la normalidad o mejor que la conducción aérea la cual se encuentra disminuida (Figura 8). La diferencia entre los umbrales de la vía aérea y los de la vía ósea en cada frecuencia se conoce con el término de umbral diferencial audiométrico o gap audiométrico [55].

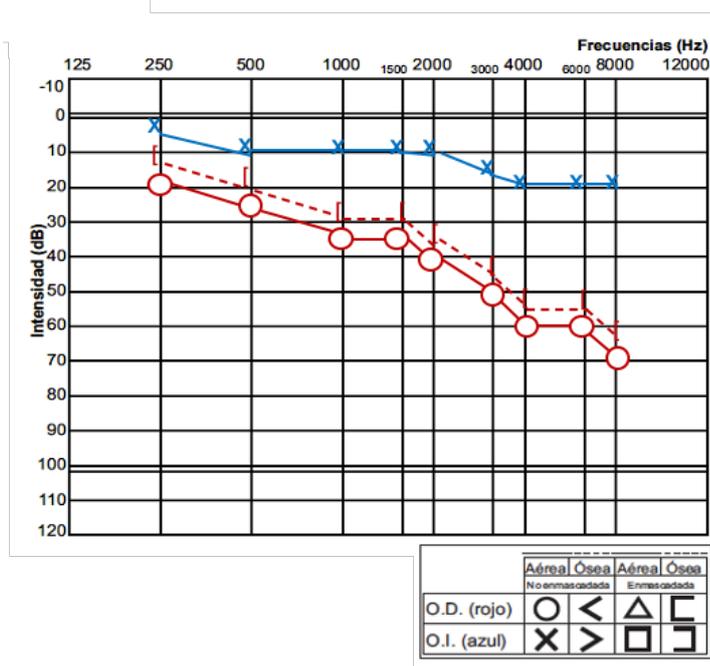


Figura 7

Audiometría Tonal Liminar que muestra una Hipoacusia Neurosensorial Moderada del Oído Derecho y Normoacusia del Oído Izquierdo.

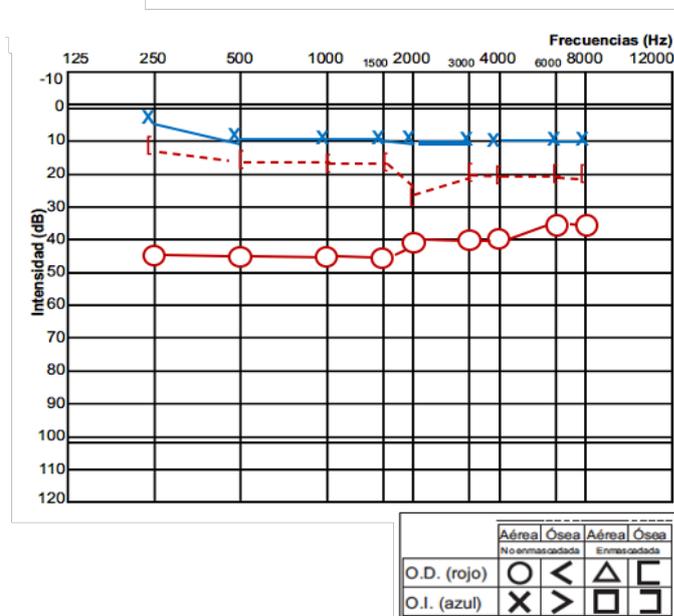


Figura 8

Audiometría Tonal Liminar que muestra una Hipoacusia de Transmisión Moderada de Oído Derecho con un gap audiométrico de alrededor de 30db con predominio en frecuencias graves. Normoacusia de Oído Izquierdo.

Otoemisiones Acústicas (OAEs)

Las otoemisiones acústicas (OAEs) son sonidos de muy pequeña intensidad provocados por la contracción de las células ciliadas externas (CCE) en respuesta a la deformación de la membrana basilar provocado por la migración de la onda sonora en el líquido perilinfático. El registro de las OAEs implica el correcto funcionamiento de la micromecánica coclear así como la indemnidad funcional del oído medio.

Dependiendo del estímulo, y de su mecanismo de origen, se diferencian varios tipos de otoemisiones. Aunque todas ellas son consecuencia del mismo fenómeno fisiológico, las otoemisiones acústicas evocadas transitorias (TEOAEs) y las otoemisiones acústicas por productos de distorsión (DPOAEs) son las más empleadas en actividad clínica diaria.

Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs)

Las TEOAEs son señales acústicas originadas en la cóclea tras su estimulación con un sonido transitorio, habitualmente un clic. El objetivo básico de la exploración es la obtención de esta OEA en forma de energía acústica en el conducto auditivo externo (CAE), y es para esta función para lo que están diseñados los sistemas de registro.

Las TEOAEs están presentes en la mayoría de normooyentes y no se obtiene su registro a partir de determinados grados de hipoacusia, por lo tanto, el objetivo buscado cuando se registra una TEOAE, es la detección de su existencia, lo cual nos permite establecer que la audición es normal en la mayoría de los casos de los individuos en los que se obtienen.

Las TEOAEs están presentes en prácticamente todos los individuos con audición normal. Mostramos un gráfico representativo con TEOAEs presentes Figura 9. El análisis de diferentes series que estudian su incidencia de aparición establece que estas se registran en el 98% de normooyentes, quedando un mínimo porcentaje de casos en los que no se obtienen a pesar de no existir alteraciones auditivas [56]. Se ha buscado una explicación para este hecho, relacionándolo con diferentes situaciones como pueden ser variaciones anatómicas en oído externo y medio, capacidades individuales de generar niveles elevados de ruido biológico, técnica de registro defectuosa o incapacidad de un estímulo determinado de provocar la aparición de las otoemisiones [57].

La ausencia de TEOAEs se objetiva en casos de patología coclear que generalmente provocan una hipoacusia neurosensorial por encima de los 30 dB HL. Presentamos un gráfico representativo de ausencia o disminución significativa de TEOAEs en la Figura 10. Pero para validar esta afirmación, es necesaria la integridad funcional del oído medio, ya que se produce una modificación de los registros siempre que se encuentre alterada la función de transmisión, de forma que no se registran en casos de hipoacusia de transmisión con elevación de umbrales de la vía aérea por encima de 35 dB HL [58].

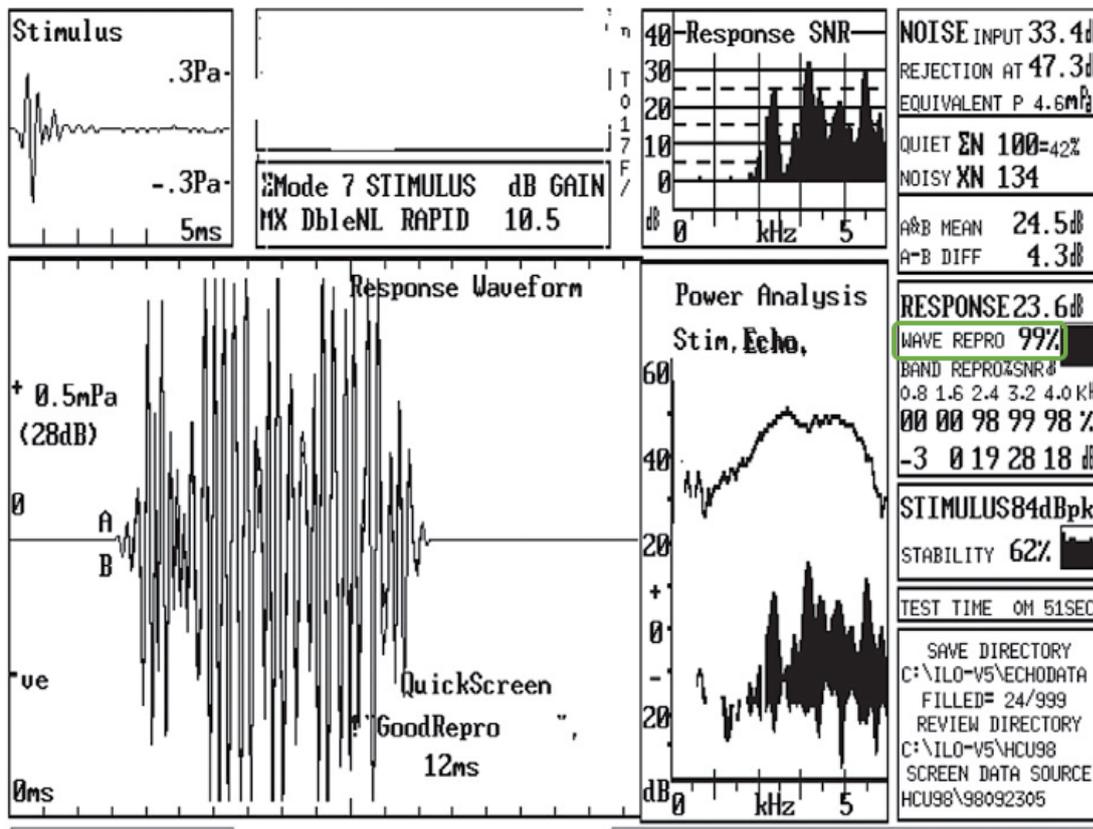


Figura 9

Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs) donde se muestra una Reproducibilidad Global del 99% (recuadro verde) con una amplitud de onda significativa con niveles de respuesta altos en frecuencias medias. Lo cual confirma un estudio Normal y la presencia de TEOAEs.

Tomado de: Manrique Rodríguez M, Marco Algara J. Audiología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología. CYAN. Proyectos Editoriales. 2014 [55].

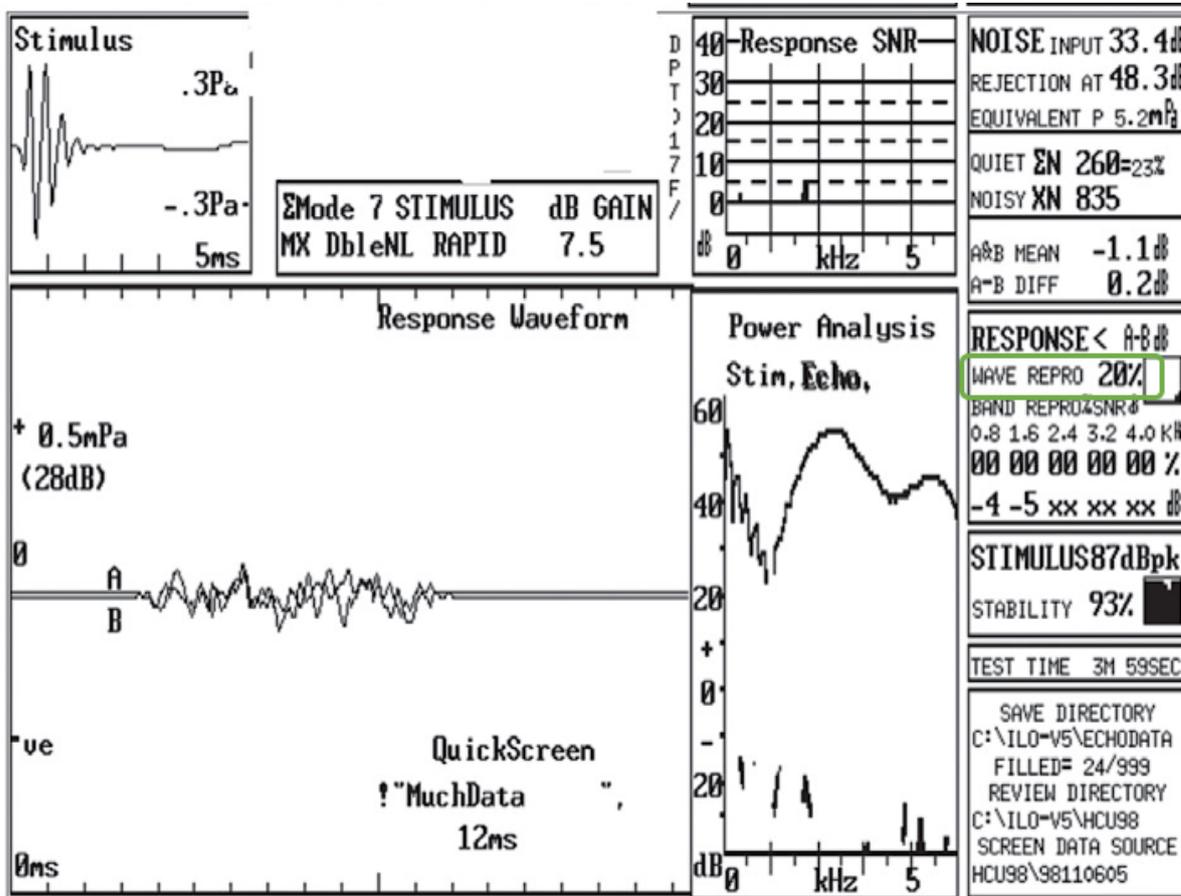


Figura 10

Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs) donde se muestra una Reproducibilidad Global del 20% (recuadro verde), que se ve reflejado en la poca amplitud de onda y en la nula respuesta en las diferentes frecuencias. Lo cual confirma un estudio negativo y la ausencia de TEOAEs.

Tomado de: Manrique Rodríguez M, Marco Algara J. Audiología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología. CYAN. Proyectos Editoriales. 2014 [55].

Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs): Utilidad Clínica.

En general, se puede afirmar que en situaciones donde los umbrales auditivos son inferiores a 20 dB HL se registran TEOAEs en el 99% de oídos, mientras que cuando estos superan los 40 dB HL no se suele obtener su registro, quedando una zona del audiograma, entre 25 y 35 dB HL, en la que no se puede establecer una relación clara entre ambas determinaciones [59]. En ningún caso aporta información sobre el grado de hipoacusia, no constituyendo una alternativa al audiograma tonal.

Las TEOAEs se pueden utilizar como cribado de hipoacusia en recién nacidos, lactantes o poblaciones con dificultad para la obtención de umbrales auditivos en la audiometría, así como para el diagnóstico diferencial de la hipoacusia y monitorización de lesiones cocleares [60].

Otra posible aplicación clínica de las TEOAEs es su contribución al diagnóstico diferencial y topográfico de la hipoacusia, para identificar casos de neuropatía auditiva, alteración definida por la ausencia de componentes neurales en los registros de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, que coincide con evidencias fisiológicas del mantenimiento de la función mecánica de las células ciliadas externas, objetivadas mediante el registro de otoemisiones acústicas o de potenciales microfónicos cocleares (MC), de los cuales se hace referencia más adelante en el apartado de potenciales evocados auditivos (PEA).

Las TEOAEs también se pueden emplear para monitorizar la audición de forma objetiva al constituir un método eficaz de valoración de la integridad de las CCE. Aunque diferentes trabajos muestran que las TEOAEs se modifican en el tiempo tras la exposición a ruidos [61] y ototóxicos [62], en la actualidad es escasa su aplicación clínica en este campo debido a la poca especificidad frecuencial intrínseca aportada por este tipo de OEA, si los comparamos con los productos de distorsión acústica (DPOAEs) [63].

Otoemisiones Acústicas por Productos de Distorsión (DPOAEs)

Las OAE por productos de distorsión (DPOAEs) se generan cuando el oído es estimulado simultáneamente con dos tonos puros que están cercanos en frecuencia (tonos primarios). Las DPOAEs reflejan un proceso no lineal del movimiento de las células ciliadas [59].

Las DPOAEs representan la energía acústica resultante de la incapacidad de la membrana basilar para responder a dos estímulos presentados simultáneamente, es decir son el resultante del escape de la energía generada por las interacciones no lineales producidas por dos ondas viajeras de frecuencias específicas en diferentes localizaciones de la partición coclear. Por este hecho, mediante una adecuada selección de la frecuencia de los pares de estímulos, se explora con especificidad frecuencial las diferentes regiones de la cóclea donde estos se originan, situada en la porción de la membrana basilar donde se superponen las dos ondas viajeras generadas por los estímulos primarios [64].

El objetivo de la exploración es el registro de los productos de distorsión (PD) como representación funcional de la región coclear donde se generan, función que guarda relación con los umbrales auditivos.

Los PD están presentes en la mayoría de normooyentes, y reducen progresivamente su amplitud a medida que se elevan los umbrales auditivos, por lo que el registro secuencial de los diferentes PD permite conocer el estado funcional de la región coclear asociada a su origen, conocimiento del que se derivan sus aplicaciones clínicas.

La técnica básica de registro se fundamenta en el análisis espectral de la energía acústica resultante de la extracción de la respuesta coclear generada en respuesta a la estimulación acústica por dos tonos. El especial diseño del estímulo que provoca su aparición hace que los productos de distorsión posean suficiente amplitud para poder ser registrados, y además sean funcionalmente representativos de la región de la cóclea donde se originan.

Se emplean tonos puros denominados primarios f_1 y f_2 los cuales guardan una relación entre sus frecuencias de 1,22. Estos tonos primarios son presentados a una intensidad para de f_1 de 65 dB SPL y para f_2 de 55 dB SPL (10 dB SPL menos que f_1). La respuesta generada por la combinación de ambos estímulos primarios se denominan productos de distorsión.

De todos los PD generados por este estímulo, el resultante de la aplicación de la función matemática $2f_1-f_2$ es el de mayor amplitud y facilidad de obtención, siendo este el habitualmente registrado en clínica.

La respuesta de los PD se suele representar en forma de un audiograma de productos de distorsión al que denominamos Diagrama de Productos de Distorsión (DP-Gram), modalidad de análisis que realiza una representación gráfica de las distintas amplitudes (dB SPL) de los PD $2f_1-f_2$ generados tras la variación de la frecuencia de los primarios, manteniendo la intensidad de estos constante. (Figura 11).

Se pueden registrar tantos $2f_1-f_2$ como pares de primarios empleemos, siendo habitual buscar una cierta similitud con el audiograma y así registrar ocho productos de distorsión $2f_1-f_2$, con frecuencia f_2 bastante similar a las testadas en la audiometría tonal liminar.

En esta gráfica se representa el promedio frecuencial del ruido de fondo y la amplitud del PD medido en el CAE, y se considera como respuesta positiva un $2f_1-f_2$ con amplitud mayor de 3 dB SPL por encima del nivel de ruido o si su amplitud excede dos desviaciones estándar sobre el promedio del nivel de ruido. Algunos sistemas de registro omiten los registros de PD de frecuencias más graves debido a la importante contaminación por ruido de fondo existente en dichas frecuencias [65].

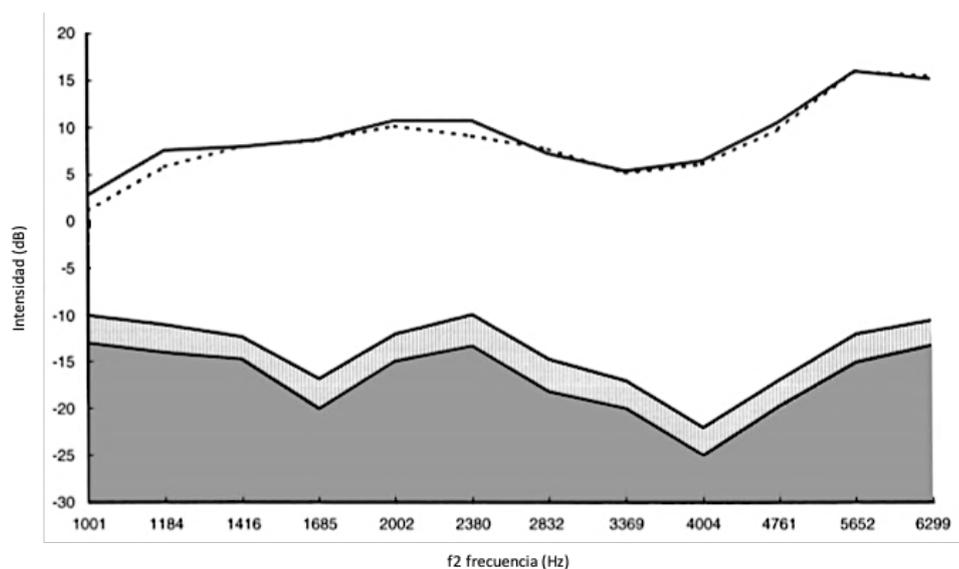


Figura 11

Diagrama de Productos de Distorsión (DP-Gram) dentro de rangos normales donde muestra la amplitud de las DPOAEs (curva superior) y la intensidad del ruido (curva sombreada inferior) generado en cada una de las frecuencias f_2 .

La adecuada combinación de estímulos y respuestas permite obtener un conjunto de PD 2f1-f2 con buena correlación en adultos entre su amplitud y los umbrales audiométricos [66], ya que en las frecuencias del audiograma que presentan elevación de umbrales, los correspondientes PD están ausentes o con amplitud reducida. Se aprecian importantes reducciones de amplitud de estos cuando los umbrales auditivos se sitúan entre 25 y 50 dB HL, siendo excepcional su registro cuando estos se elevan por encima de 60 dB HL. De este comportamiento dependen las aplicaciones clínicas de este tipo de OEA.

Es posible el registro de PD en neonatos [67], y estos son de amplitud suficiente para emplearse en la medición de la función auditiva por encima de 1.5 kHz si se registran en estado de relajación del niño y en un medio silencioso [68].

Para ello se han diseñado sistemas de registro de PD específicos para ser empleados en programas de cribado de hipoacusia, y a pesar de las diferencias de hardware y software existentes entre ellos, se han demostrado eficaces para su empleo con este fin [69]. Cada uno de estos sistemas ha validado una serie de protocolos automáticos de registro, con diferentes criterios pasa/falla, que simplifican la metodología de recolección de respuestas [70].

En adultos se ha comprobado que las características de los productos de distorsión pueden ser diferentes entre pacientes con hipoacusia neurosensorial con similar etiología. Este hecho abre la posibilidad a que una patología pueda tener diferentes expresiones en función de su localización coclear.

Se aprovecha la estabilidad temporal que mantienen los registros de las DPOAEs en el tiempo, además de su capacidad de modificarse ante agresiones cocleares, para configurar una exploración audiológica que puede emplearse para la monitorización de la función auditiva, incluso para detectar alteraciones subclínicas que aún no se manifiestan en el audiograma. Su registro secuencial en el tiempo puede emplearse para el estudio, seguimiento y control de pacientes expuestos a daño coclear como pueden ser la exposición a ruidos [71], la administración de fármacos ototóxicos [72] o cualquier otro agente potencialmente agresivo.

Potenciales Evocados Auditivos (PEA)

Los potenciales evocados son fluctuaciones de voltaje en el tiempo generados en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo adecuado. Dependiendo del tipo de estímulo que los provoca pueden clasificarse en potenciales evocados auditivos (PEA), somatosensoriales y visuales.

El uso de los PEA constituye un método objetivo cuantitativo y cualitativo para evaluar la función auditiva, de manera inocua y sin necesidad de la participación activa del paciente [73].

La estimulación auditiva genera varias señales biológicas identificables con técnicas neurofisiológicas de registro, atribuibles a las estructuras anatómicas de la vía auditiva hasta la corteza cerebral. Desde que se genera el estímulo, se producen diferentes señales que varían según el tiempo de latencia entre 0 y 500 ms.

Los PEA se clasifican de forma estándar por la duración de su latencia. En la Tabla 3 se exponen los diferentes tipos de PEA [74-76].

Tabla 3

| Clasificación Potenciales Evocados Auditivos (PEA) | | |
|--|-------------------------------|---|
| Tipo de Potencial | Latencia en milisegundos (ms) | Prueba |
| De Muy Corta Latencia | 0-1ms | Potenciales Microfónicos Cocleares (MC) |
| De Corta Latencia | 1-4ms | Electrococleografía (ECoG) |
| | 1-10ms | Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) |
| De Latencia Media | 10-50ms | Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Media (PEALM) |
| De Latencia Larga | 50-500ms | Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Larga (PEALL) |

De forma somera comentaremos las características más importantes de los diferentes tipos de PEA. Los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) se revisarán más adelante en profundidad.

Los potenciales microfónicos cocleares (MC) son un potencial eléctrico resultado de la suma vectorial de los componentes extracelulares de los potenciales de receptor que surgen en las células ciliadas internas (CCI) y CCE, y estas últimas contribuyen más a la generación de MC debido a su mayor número.

En otras palabras, los MC son potenciales de latencia muy corta que reflejan directamente la oscilación de la membrana basilar inducida por el estímulo auditivo, a lo largo de una determinada distancia dentro de la cóclea. Esta distancia está determinada por el lugar de estimulación del potencial, la localización del registro y el método de grabación del mismo [77].

Los MC se obtienen mediante el registro de electrococleografía (ECoG) la cual puede ser intratimpánica o extratimpánica.

La ECoG es un registro de un evento electrofisiológico que tiene lugar entre las células ciliadas del órgano de Corti (cóclea) y las neuronas de primer orden (primera porción del VIII nervio craneal), tras un estímulo acústico.

El periodo de análisis de la ECoG se encuentra dentro de los tres primeros milisegundos que siguen a la presentación del estímulo. El registro de la electrococleografía está formado fundamentalmente por dos componentes presinápticos, el MC y el potencial de sumación y por un componente postsináptico que es el potencial de acción compuesto.

Los Potenciales Evocados Auditivos de Latencia Media (PEALM) incluyen la evaluación del tálamo y parte de la corteza auditiva. Las respuestas encontradas en los PEALM son las ondas Pa, Na, Nb y Pb observándose generalmente entre los 10 y 50 ms. Su utilidad clínica se encuentra relacionada principalmente con el estudio de las funciones auditivas centrales, como herramienta de neurodiagnóstico y para evaluar el nivel de sedación en relación con medicamentos hipnóticos [78-80].

Finalmente los Potenciales Auditivos de Latencia Larga (PEALL) se observan entre los 50 a 500 ms, evalúan la corteza cerebral principalmente la corteza frontal y parieto-temporal. Las respuestas obtenidas mediante los PEALL son: P1, N1, P2, P3 (P300 por su latencia) y potencial de disparidad. Esta última respuesta ha sido de utilidad en el estudio objetivo de la discriminación auditiva de tonos y fonemas en pacientes con enfermedades específicas como el autismo, usuarios de implante coclear, así como índice para el pronóstico de recuperación en pacientes en coma. La respuesta P3 se caracteriza por ser dependiente de la atención del sujeto para su evocación, su utilidad clínica estaría asociada al estudio de la función auditiva en sujetos con alteraciones cognitivas y en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer [80,82].

Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC)

Los PEATC representan la actividad neuronal relacionada a la estimulación auditiva. Muestran energía neuronal acumulada en los diferentes niveles sinápticos de la vía auditiva ascendente. Los PEATC se obtienen mediante electrodos de superficie en el cráneo.

Los PEATC son los PEA de aplicación clínica más frecuente, generalmente utilizan los clics como estímulo que producen una respuesta en la región basilar de la cóclea. La señal viaja a través de la vía auditiva hasta el colículo inferior teniendo como respuestas cinco ondas (de la onda I a la onda V). Las ondas I y II corresponden a verdaderos potenciales de acción mientras que las siguientes ondas reflejan la actividad postsináptica en los centros principales del tallo cerebral que de forma concomitante contribuyen a la morfología de los picos y valles de los PEATC. Los picos reflejan fundamentalmente la actividad aferente de las vías axonales auditivas en el tallo cerebral.

A partir del conocimiento de la vía auditiva ascendente, podemos comprender la utilidad de los PEATC y la topografía probable de la lesión de la vía auditiva ascendente si se ven afectadas las latencias o los intervalos interlatencia de las ondas que se forman al obtener los PEATC [83].

Vía Auditiva Ascendente

El nervio auditivo, rama del nervio vestibulococlear (VIII par craneal), se proyecta desde las células ciliadas hacia el núcleo coclear (NC). El 90-95% de las fibras nerviosas del nervio auditivo son neuronas de tipo I y el 5-10% son fibras nerviosas tipo II.

Las dendritas aferentes tipo I inervan las células ciliadas internas (CCI), mientras que las dendritas aferentes tipo II inervan las células ciliadas externas (CCE). Las fibras nerviosas tipo I son bipolares y altamente mielinizadas, mientras que las neuronas aferentes tipo II son escasamente mielinizadas y son pseudomonopolares.

Los cuerpos celulares de ambas aferencias neuronales periféricas (tipo I y tipo II) se encuentran en el ganglio espiral. Las CCI y las aferentes tipo I llevan consigo la mayoría de la información auditiva hacia la región auditiva del sistema nervioso central.

El nervio auditivo pasa a través del meato auditivo interno de la cóclea hacia la entrada de la fosa posterior y se proyecta hacia la porción lateral del tallo cerebral cerca de la unión pontomedular. Estas fibras nerviosas se bifurcan y terminan en el NC de la porción caudal del puente cerebral. Ahí hay 3 divisiones del NC: el núcleo coclear anteroventral (NCAV), el núcleo coclear posteroventral (NCPV) y el núcleo coclear dorsal (NCD). Cada uno de estos núcleos está organizado tonotópicamente. La frecuencia característica es aquella a la cual cada unidad responde mejor a un estímulo con el menor nivel de presión sonora.

Los tres subnúcleos del NC tienen proyecciones mayores llamadas estrías acústicas hacia regiones más rostrales del tallo cerebral: La estría dorsal se origina del NCD y se proyecta hacia el colículo inferior contralateral. La estría acústica ventral se proyecta desde el NCAV hacia el complejo olivar superior (COS) de forma bilateral. La estría intermedia se origina del NCPV y se dirige de forma ipsilateral al COS.

El COS está formado por múltiples subnúcleos. El núcleo periolivar forma parte del sistema auditivo descendente, que proyecta fibras nerviosas a las células ciliadas externas (CCE) o a las fibras nerviosas aferentes tipo I debajo de las CCI a través de la vía cruzada y no cruzada de los haces nerviosos olivococleares. Esta vía descendente está involucrada en la supresión de las otoemisiones acústicas (OEA).

Retomando la vía auditiva ascendente, en el COS hay tres subnúcleos que son importantes: el núcleo olivar superior medial (OSM), el núcleo olivar superior lateral (OSL) y el núcleo medial del cuerpo trapezoide (NMCT). El COS es el punto en el que convergen por primera vez fibras nerviosas de ambos oídos. La información del NC contralateral e ipsilateral se proyectan hacia haces nerviosos dendríticos mediales y laterales del núcleo OSM respectivamente.

Existe evidencia de que la aportación del NMCT es inhibitoria. Ambos el núcleo OMS y el núcleo OSL están tonotópicamente organizados. El COS claramente aporta un procesamiento binaural a la entrada monoaural del NC.

Desde el COS, la mayor salida de fibras nerviosas es a través del lemnisco lateral (LL). Existen 2 subnúcleos del LL: el núcleo dorsal del lemnisco lateral (NDLL) y el núcleo ventral del lemnisco lateral (NVLL). El lemnisco lateral termina en el colículo inferior (CI).

El CI se encuentra en la porción dorsal del tallo cerebral y tiene apariencia de dos protuberancias justo por debajo del colículo superior. Hay varios subnúcleos en el colículo inferior, pero la división más importante es el núcleo central. El núcleo central también está dividido tonotópicamente con un arreglo laminar [83].

El cuerpo geniculado medial (CGM) localizado en la superficie posterolateral del tálamo, está dividido en tres partes ventral, medial y dorsal.

El CGM recibe proyecciones ascendentes desde el colículo inferior ipsilateral, aunque la información que aportan tiene naturaleza binaural gracias a la comisura de los colículos, y descendentes desde la corteza auditiva y el núcleo reticular del tálamo.

La zona ventral del CGM tiene distribución tonotópica y sus neuronas tienen una actividad muy compleja estando implicadas en el análisis de las diferencias interaurales de tiempo e intensidad, al contrario que las zonas dorsal y medial que no disponen de esa distribución tonotópica y sus neuronas son polimodales, no responden bien a tonos puros sino a sonidos complejos, y envían proyecciones a la amígdala con lo que podría relacionarse su actividad con el procesamiento emocional de los sonidos [84].

Finalmente la corteza auditiva de los humanos se distribuye en el área de Heschl también llamado giro temporal transversal, en la zona superior del lóbulo temporal hacia el interior de la cisura de Silvio [85].

Se encuentra dividida en dos áreas, AI y AII, con funcionalidades definidas. El área auditiva primaria (AI), está situada en el área 41 de Brodmann, adyacente al área de Wernicke, constituye la región central del córtex auditivo y recibe proyecciones directas de la vía auditiva ascendente desde la región ventral del cuerpo geniculado medial del tálamo.

El área AI tiene organización tonotópica en contraste con el área auditiva secundaria AII, de ubicación más rostral en el lóbulo temporal, en el área 42 de Brodmann, que tiene fundamentalmente funciones de localización del sonido y de análisis de sonidos complejos. Por último, la región periférica tiene funciones de análisis e integración de la audición con el resto de sistemas sensoriales [85].

Se muestra en las Figura 12 un esquema anatómico de la vía auditiva ascendente y en la Figura 13 un esquema con detalle en la representación tonotópica de cada de las estaciones de la vía auditiva ascendente.

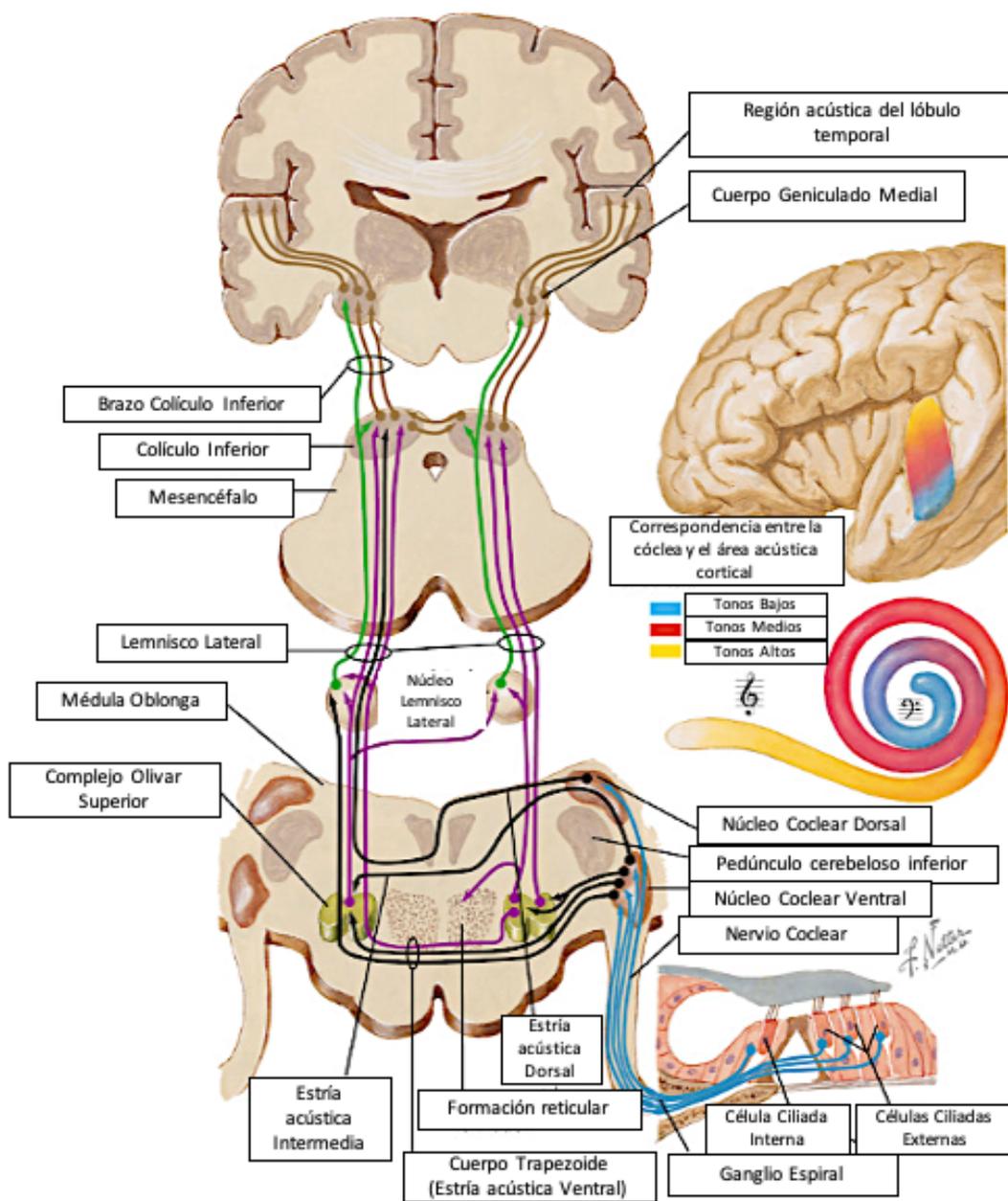


Figura 12

Esquema Anatómico de la Vía Auditiva Ascendente: Muestra el recorrido desde las células ciliadas de la cóclea hasta la corteza cerebral auditiva a nivel del lóbulo temporal.

Tomado de: Felten D.L., O'Banion M., Maida M.S., in Netter's Atlas of Neuroscience. Third Edition. Elsevier. 2016 [86].

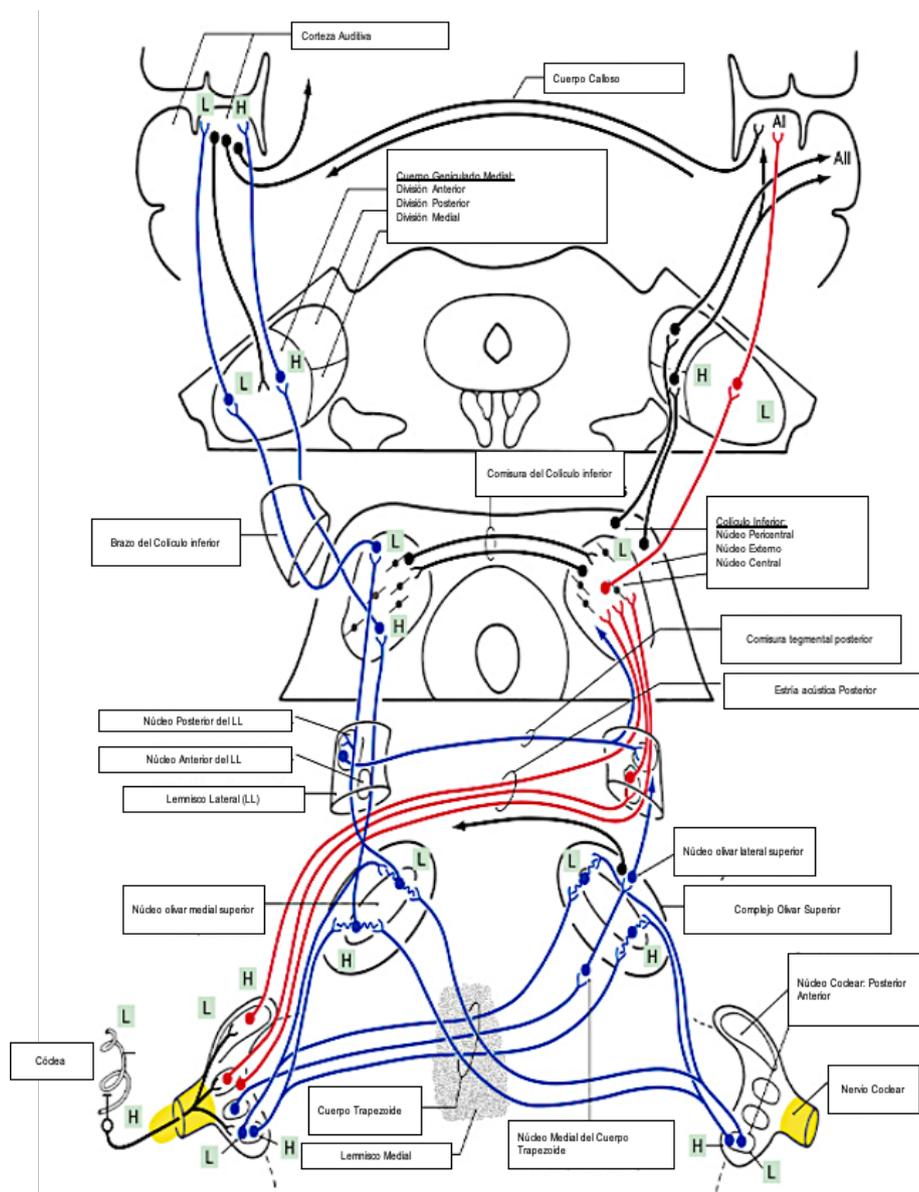


Figura 13

Esquema de la Vía Auditiva Ascendente: Vía Monoaural en Rojo, Vía Biaural en Azul y otras conexiones en Negro. Se observa la Tonotopía o Selección Frecuencial de cada estación de la vía auditiva: cóclea, núcleo coclear, complejo olivar superior, colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva. A1: Corteza Auditiva Primaria, A2: Corteza Auditiva Secundaria, H: Frecuencias Altas, L: Frecuencias Bajas,

Tomado de: Henkel C.K. in *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications. Fifth Edition. Elsevier. 2018* [87].

Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC):

Descripción de sus componentes

En el humano los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) están formados por una serie de 7 picos positivos (ondas) que ocurren dentro de los primeros 10ms de estímulo auditivo que usualmente se tratan de clics en el adulto. Las primeras 5 ondas de los PEATC son las que más se han estudiado y las que más utilidad científica y clínica tienen. Las 5 diferentes ondas normales de los PEA precoces son generadas principalmente por núcleos sucesivos en la vía ascendente auditiva.

De acuerdo a los estudios intraoperatorios de Moller y Jannetta la topografía de cada una de las curvas I a V es la siguiente: La onda I y II se origina desde las porciones distal y proximal del nervio auditivo, respectivamente. La onda III se origina de los núcleos cocleares, la onda IV se origina del complejo olivar superior y la onda V se origina del lemnisco lateral y el valle posterior a la onda V representa el colículo inferior [88].

A una intensidad de 70 dB sobre el umbral de audición la respuesta está formada por una serie de 4 a 7 ondas positivas que forman un vértice, de las que las cinco primeras son las más constantes. Las latencias de cada componente oscilan entre 1,6 milisegundos (ms) para la onda I y 5,6 ms para la V. Los valores correspondientes a las latencias de cada onda son considerablemente estables. La amplitud, por el contrario es mucho más variable.

Otra de las características de los PEATC es que sus componentes tienen un comportamiento diferente en relación con la intensidad del estímulo. La onda V es la más persistente mientras que las ondas I y II desaparecen rápidamente cuando disminuye la intensidad. La onda III es el componente más estable después de la V.

El incremento de la diferencia interaural de la latencia de la onda V se ha considerado un indicador fiable con el fin de establecer la diferencia entre patología coclear y retrococlear [89]. El aumento de la latencia del intervalo I-V se ha considerado uno de los parámetros más fiables en la detección de patología retrococlear [90] un incremento de latencia superior a 4,4 ms es claramente anormal.

Se muestra un ejemplo de PEATC normal en la Figura 14.

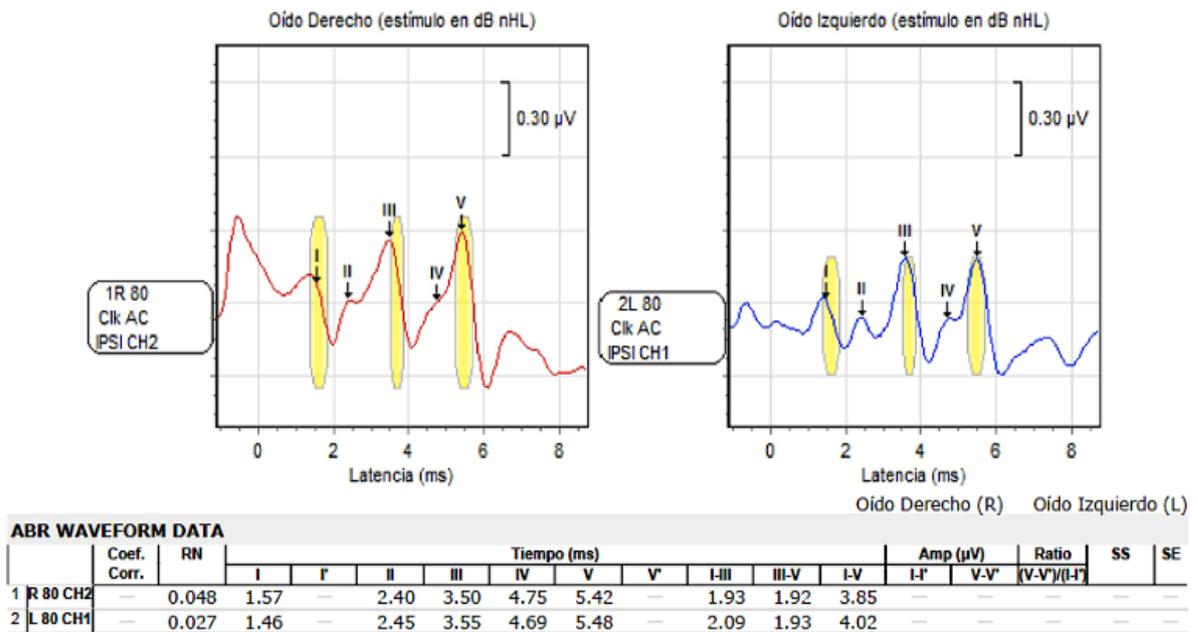


Figura 14

Representación Gráfica de los resultados de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC) dentro de rango normal. Se ejemplifican las ondas de la I a la V así como sus latencias y los intervalos interlatencia. En amarillo se marca la zona de rango normal donde deberían encontrarse las ondas I, III y V que son las más constantes.

Bases Teóricas a partir de Estudios de Investigación Previos

Se han realizado diversos estudios en los cuales se busca encontrar una correlación entre la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y la Hipoacusia Neurosensorial.

En estos estudios se han utilizado una o dos pruebas para confirmar si existe correlación entre el daño auditivo y la enfermedad renal y para poder caracterizar el tipo de pérdida auditiva que existe en estos pacientes.

La prueba más frecuentemente utilizada en los estudios es la Audiometría Tonal Liminar (ATL), seguida de los Potenciales Evocados de Tronco Cerebral (PEATC) y por último las Otoemisiones Acústicas (OEA) tanto Evocadas Transitorias (TEOAEs) como por Productos de Distorsión (DPOAEs). Pero no contamos con ningún estudio que incluya las cuatro pruebas.

Por otro lado, con respecto al tipo de población estudiada, hay trabajos con población pediátrica y otros con población adulta. En la mayoría de los estudios se incluyen pacientes con Enfermedad Renal Avanzada en tratamiento sustitutivo ya sea con Hemodiálisis o Diálisis Peritoneal. Es decir se tratan de estudios con población muy diversa y con casos con ERC Avanzada en su mayoría.

De acuerdo a la revisión efectuada sobre los estudios de investigación publicados se ha evidenciado que el perfil audiométrico de los pacientes con ERC comparado con un grupo control es de un déficit audiológico significativo.

Con respecto a la ATL se ha encontrado una hipoacusia neurosensorial en altas frecuencias, en la mayoría de los casos a partir de 6000 Hercios (Hz) en los pacientes con ERC [5, 91-93].

Samir M et al. [94] encontró que las TEOAES tenían una disminución en la reproducibilidad y Renda R et al. [95] que las DPOAEs tenían una disminución de la amplitud en los pacientes con daño renal comparado con grupos Control.

En los casos en los que se utilizaron los PEATC para el perfil audiométrico Antonelli et al. [96] evidenció un alargamiento en los intervalos interlatencias específicamente las ondas I-III y Aspiris et al. [97] un alargamiento de los intervalos interlatencia III-V y I-V. Así que existen alteraciones en los PEATC pero sin ser consistentes en la topografía del daño de la vía auditiva ascendente.

A continuación se detallan en la Tabla 4 los estudios publicados más relevantes en los cuales se destaca el tipo de estudio realizado, la población incluida, las pruebas audiométricas realizadas, el tamaño muestral tanto de casos como de controles y los resultados sintetizados.

Tabla 4

| Estudio | Tipo de Estudio | Pacientes | Pruebas Audiométricas | Resultados |
|-----------------------------------|-----------------|---|-----------------------|--|
| <i>Antonelli AR et al.</i> (1990) | Prospectivo | 46 HD Adultos; 25 Controles | PEATC | Intervalo interlatencia I-III alargado 39.13% vs 23.9% |
| <i>Bazzi C et al.</i> (1995) | Prospectivo | 91 HD Adultos | ATL | Hipoacusia neurosensorial 61.5% |
| <i>Mancini M et al.</i> (1996) | Observacional | 68 Pediátricos ERC | ATL | Hipoacusia 28% HD, 29% Tx Conservador. |
| <i>Samir M et al.</i> (1998) | Prospectivo | 34 Pediátricos: 27HD y 7 Tto. Conservador; 20 Controles | TEOAEs | Hipoacusia en altas frecuencias 14.7% |
| <i>Bains KS et al.</i> (2007) | Prospectivo | 40 Adultos ERC: G3 10; G4 10; G5 20 Evaluación antes y después trasplante renal. 20 Controles. | ATL; PEATC con UA. | Hipoacusia neurosensorial bilateral simétrica en frecuencias agudas, reversible parcialmente tras trasplante renal. |
| <i>Aspiris et al.</i> (2008) | Prospectivo | 31 Adultos HD; 31 Controles. Evaluación antes y después de HD | PEATC | Alargamiento de la latencia V y de los intervalos interlatencia III-V y I-V con respecto a los Controles, con mejoría de los parámetros tras HD. |
| <i>Fidan V et al.</i> (2012) | Prospectivo | 41 Adultos DP; 38 HD; 40Controles | ATL | Hipoacusia del 42.1% HD; 21.9% DP; 2.5% Controles. |
| <i>Meena RS et al.</i> (2012) | Observacional | 50 Adultos ERC; 50 Controles | ATL; PEATC con UA | Hipoacusia CKD 28% Control 6% |
| <i>Renda et al.</i> (2015) | Transversal | 52 Pediátricos 36 ERC; 16 HD; 30 Controles | ATL; DPOAEs | DPOAEs con menor amplitud y ratio señal-ruido en ERC y HD vs Controles. |

ATL: Audiometría Tonal Liminar; DP: Diálisis Peritoneal; DPOAEs: Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión; ERC: Enfermedad Renal Crónica; G: Grado; HD: Hemodiálisis; PEATC: Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral; Tto: Tratamiento; TEOAEs: Otoemisiones Acústicas Transitorias; UA: Umbral Auditivo.

2

JUSTIFICACIÓN



La evidencia científica actual acerca de la caracterización de la pérdida auditiva (perfil audiométrico) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) se deriva de estudios en población pediátrica, pacientes adultos con ERC avanzada en terapia de reemplazo renal ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis o en adultos con ERC debido a Diabetes Mellitus, la cual se ha asociado en múltiples estudios como un factor de riesgo independiente para tener hipoacusia neurosensorial. Además de ello la mayoría de los estudios miden el estado audiológico de los pacientes utilizando una o dos pruebas audiométricas únicamente.

Este estudio busca confirmar la asociación entre la enfermedad renal crónica y la hipoacusia neurosensorial, específicamente en pacientes adultos sin diálisis y sin Diabetes. Para así establecer un perfil audiométrico específico en enfermos renales, quitando factores de riesgo y variables de confusión y solamente medir la enfermedad renal per se como una condición que predispone a daño auditivo.

Por otro lado, se busca realizar un estudio audiológico completo incluyendo audiometría tonal liminar, otoemisiones acústicas tanto evocadas transitorias como por productos de distorsión, así como potenciales evocados auditivos de tronco cerebral. De esta forma podemos obtener una caracterización de la audición de los enfermos renales lo más completa posible y con los resultados obtenidos establecer la posible topografía del daño auditivo ya sea coclear, retrococlear o ambas.

La hipoacusia puede ir progresando en severidad a lo largo de la evolución de la ERC y afectar negativamente a los pacientes en la habilidad para comunicarse con las personas y de interactuar con su entorno; resultando en un aislamiento social, irritabilidad, baja autoestima y depresión. Todo ello, teniendo como destino final una discapacidad importante que repercute en la actividad cotidiana de los pacientes.

Por tanto, conocer el perfil audiométrico y la topografía del daño auditivo de los enfermos renales es fundamental ya que nos permitirá buscar posibles tratamientos para prevenir el desarrollo de una mayor hipoacusia, y de esta forma encontrar una posible solución para evitar el desarrollo de una discapacidad auditiva severa en los pacientes con ERC.

Encontrar una solución para evitar la progresión del daño auditivo, puede ofrecer una mejoría en la calidad de vida auditiva en los pacientes con ERC.

3

HIPÓTESIS



1. El perfil audiométrico de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) sin Diálisis (Grado 2 a Grado 4) consistirá en una hipoacusia de tipo neurosensorial con afectación específica en frecuencias agudas.
2. La topografía del daño auditivo de estos pacientes se comprobará por medio de las otoemisiones acústicas (OAE) y de los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC). Se establecerá que existe una afectación fundamentalmente a nivel coclear con posibilidad de un daño retrococlear asociado.
3. El grado de hipoacusia de estos pacientes tendrá una correlación positiva con el grado de enfermedad renal crónica (ERC).

4

OBJETIVOS



1. Establecer el Perfil Audiométrico Genérico que presentan los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) sin diálisis (Grado 2 a Grado 4).
2. Describir los resultados encontrados en las Otoemisiones Acústicas tanto Transitorias (TEOAEs) como Productos de Distorsión (DPOAEs) para definir si existe daño coclear evidente. Por otro lado, describir los hallazgos encontrados en los Potenciales Evocados de Tronco Cerebral (PEATC) con el fin de confirmar si existe daño retrococlear.
3. Establecer la correlación existente entre los diferentes Grados de Enfermedad Renal Crónica (ERC) con respecto al Grado de Hipoacusia Neurosensorial. Esto se realizará tomando en cuenta la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) y el umbral auditivo (UA) correspondiente.

5

METODOLOGÍA



Sujetos de Estudio.

Se realizó un estudio transversal de casos y controles en el que se incluyeron pacientes entre 18 y 60 años de edad con Enfermedad Renal Crónica (ERC). Las categorías de severidad de la ERC incluidas en el estudio fueron de Grado 2 a Grado 4. Estas categorías de severidad equivalen a una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) que va de 89 a 60ml/min/1.73m² para el Grado 2, de 59 a 30ml/min/1.73m² para el Grado 3 y de 29 a 15ml/min/1.73m² para el Grado 4.

Los casos incluidos en el estudio son procedentes de la Consulta del Servicio de Nefrología, del Hospital Universitario Río Hortega (HURH), de Valladolid. Los cuales se seleccionaron a lo largo de 1 año aproximadamente (2017-2018). Este proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del HURH.

La medición utilizada para valorar la función renal es la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe). La TFGe se obtuvo utilizando la ecuación de cuatro variables de la modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD-4). Dicha ecuación es la siguiente:

$$TFGe (ml/min/1.732) = 186 \times (creatinina\ sérica)^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times 0.742 (si\ mujer)$$

Los pacientes incluidos en el estudio son no diabéticos y sin antecedentes de patología otológica. Los criterios de selección se detallan en la Tabla 5. Estos estrictos criterios de selección eliminan probables variables de confusión que pudieran afectar el estado audiológico de los pacientes, intentando medir únicamente el efecto de la ERC.

Tabla 5

Criterios de Selección para este estudio transversal en el que se busca la correlación entre la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y la Hipoacusia en Pacientes Adultos Sin Diálisis

Criterios de Selección del Grupo de Casos

- Adultos entre 18 y 60 años de edad
- Enfermedad Renal Crónica Grado 2 a Grado 4
- Ausencia de Diabetes Mellitus
- Sin patología otológica
- Sin historia familiar de hipoacusia
- Sin uso de medicamentos ototóxicos (a dosis de ototoxicidad comprobada)
- Ausencia de exposición a ruido
- No fumador
- Sin cirugías de oído
- Sin antecedente de enfermedades neurológicas asociadas a hipoacusia: accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, malformación de Chiari, etc.

Se realizó de forma inicial un cálculo de tamaño muestral estimada de 60 ± 10 pacientes. De las 405 historias clínicas revisadas del Servicio de Nefrología del HURH cumplieron criterios de selección 92 pacientes y de estos decidieron entrar al protocolo de investigación y terminaron el estudio 51 casos.

Al incluir a 51 individuos en el estudio nos permitirá obtener errores de estimación no superiores al 24% de la variabilidad de las características numéricas estudiadas. Esta dispersión se ha medido con la desviación típica teniendo un 95% de intervalo de confianza. Lo cual nos permitirá obtener resultados fiables.

El grupo control son pacientes con disfonía de la Unidad de Voz del Servicio de Otorrinolaringología del HURH sin historia de patología otológica ni renal, así como ausencia de factores de riesgo asociados.

Los resultados tanto del grupo de casos como del grupo control se analizaron tomando en cuenta la media de ambos oídos (derecho e izquierdo). Esta media aritmética se analizó con el resto de variables pero siempre teniendo en cuenta a los casos y a los controles como sujetos, no cada oído como una observación independiente.

El grupo de casos fue comparado con el grupo control pareado en género y edad para establecer las diferencias entre sus perfiles audiométricos, e intentar disminuir el factor de la edad y el género como posibles variables de confusión. Además en el análisis estadístico se utilizaron modelos lineales mixtos controlando ambas variables edad y género.

Pruebas Audiológicas Realizadas

Se realizó una exploración básica otológica a todos los pacientes incluidos en el estudio por medio de otoscopia y test acumétricos (Rinne y Weber) mediante diapasones de 512Hz. Se comprobó la normalidad del oído medio en todos los casos.

El perfil audiométrico completo de los pacientes incluye cuatro pruebas: Audiometría Tonal Liminar (ATL), Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs), Otoemisiones Acústicas por Productos de Distorsión (DPOAEs) y los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC).

La ATL se realizó utilizando un Audiómetro GSI 61 (Grason-Stadler Incorporated, Dinamarca) con auriculares Telephonics TDH-39. Los umbrales de la ATL se han medido a partir de las frecuencias desde 250 a 8000 Hz utilizando las guías de la Asociación Americana de Lenguaje y Audición.

Las TEOAEs y las DPOAEs se obtuvieron a partir del equipo informático de Otoemisiones Acústicas Echoport ILO292 (versión 5, Otodynamics Ltd, Hatfield, Reino Unido).

Las TEOAEs se realizaron utilizando clics como estímulo a una intensidad de 80dBs de nivel de presión sonora (SPL). La reproducibilidad global y los niveles de respuesta de las TEOAEs se midieron en las frecuencias: 1000, 1500, 2000, 3000, y 4000 Hz .

Para los DPOAEs se enviaron 2 señales simultáneas de tonos puros a cada oído en 2 frecuencias diferentes (f_1 y f_2 , en la que $f_2 > f_1$). Los dos estímulos se mezclan acústicamente y se transmiten a través de una sonda, la cual está sellada en su extremo distal con una punta de espuma la cual se coloca en el conducto auditivo externo. La verificación del ajuste de la sonda y de los dos tonos puros se realizaron antes de cada sesión de medición.

Los resultados de las DPOAEs se recogieron utilizando como formato el Diagrama de Productos de Distorsión (DP-Gram). Los registros se obtuvieron tomando en cuenta un ratio de frecuencia de f_2/f_1 de 1.22.

En el caso de los PEATC, se utilizó el sistema Integrity V500 de doble canal (Vivosonic Inc, Toronto, Canadá). Los PEATC se registraron con 4 electrodos los cuales se colocaron con un gel conductor. Los electrodos se colocaron de la siguiente manera: electrodo activo en la parte alta de frente, el electrodo de tierra inferior a este en la frente y los 2 electrodos de referencia uno en cada una de las mastoides (derecha e izquierda).

Los estímulos utilizados consisten en clics con una tasa de estímulo de 37.7/seg a 80dB de nivel auditivo (nHL). Si las ondas I, III y V no se llegaban a identificar, se utilizaba una intensidad mayor, siendo 90dB nHL el máximo estímulo. El análisis se realizó en los primeros 10ms. Se utilizaron al menos 2000 barridos de ruido ajustados para asegurar la reproducibilidad de los registros. El oído derecho e izquierdo fueron estimulados por separado y se aplicó un enmascaramiento correcto al oído contralateral.

Las latencias de las ondas I, II, III, IV y V así como los intervalos interlatencias I-III, III-V y I-V fueron medidos y registrados para el estudio estadístico.

El grupo Control del estudio está conformado por 51 pacientes (102 oídos) voluntarios sanos adultos (excepto por disfonía) sin antecedente de enfermedad renal ni de afectación otológica, los cuales se seleccionaron de forma pareada de acuerdo a edad y género. Las cuatro pruebas audiológicas descritas: ATL, TEOAEs, DPOAEs y PEATC se realizaron con el mismo protocolo audiológico y en las mismas condiciones.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el Programa Estadístico IBM SPSS versión 25.0 con licencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y con el Programa Estadístico R (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) que es fruto de una colaboración mundial y puede ser utilizado libremente.

Las características demográficas de los pacientes, el grado y probable etiología de enfermedad renal crónica (ERC), los resultados del perfil audiométrico y el resto de las variables ya descritas a evaluar se han cumplimentado en una Hoja de Recogida de Datos así como en una Base de Datos digital utilizando SPSS 25.0

Los siguientes parámetros se analizaron estadísticamente y se compararon entre el Grupo de Casos y el Grupo Control:

1. Umbrales Auditivos de ATL y cada una de sus frecuencias.
2. Nivel y Reproducibilidad de las TEOAEs tanto de forma global como cada una de las frecuencias.
3. Nivel y Ruido de las DPOAEs por medio del Diagrama de Productos de Distorsión (DP-gram).
4. Latencias e Intervalos Interlatencia de las ondas I a V de los PEATC.

Las variables numéricas se han resumido en forma de medias y desviaciones estándar (DE). También se han medido las barras de error para demostrar la variabilidad de cada uno de los grupos.

Se realizaron estimaciones por medio de modelos lineales mixtos para eliminar el efecto de la edad y el género entre los grupos y que se obtuviera una muestra de casos y controles homogénea e intentando controlar variables de confusión.

Por último, se midió la relación entre la presencia de hipoacusia neurosensorial y la severidad de la ERC. Hemos estimado un modelo de regresión logística para predecir daño auditivo a partir conjuntamente del grado de severidad de la enfermedad renal crónica y el grupo de edad. Este modelo, como subproducto, ofrece valores de Odds Ratio (OR) para el daño auditivo asociados a cada variable explicativa corregidos por el efecto de las otras variables incluidas en el análisis. Asimismo, este modelo ofrece la posibilidad de crear pruebas diagnósticas para el daño auditivo basadas conjuntamente en las variables incorporadas al análisis. Hemos calculado la sensibilidad y especificidad de las reglas diagnósticas derivadas y lo hemos representado en forma de curva ROC (Receiver Operating Characteristic).

En estos modelos, ambos oídos también se incluyeron como un efecto dentro del sujeto, es decir tomando en cuenta al paciente y no cada oído de forma independiente. Los valores de p menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

6

RESULTADOS



Demográficos

En nuestro estudio, se evaluaron a 51 pacientes (102 oídos) con enfermedad renal crónica. La media de ambos oídos en cada paciente se utilizó como medida de comparación.

Los pacientes tienen un rango de edad de 18 a 60 años con una media de 44.51 ± 11.63 años. El 47.1% (24/51) son mujeres mientras que el 52.9% son hombres (27/51).

La principal etiología de la enfermedad renal crónica ha sido la glomerulonefritis con un 37.25% seguida de la nefropatía obstructiva con el 29.41% y de la enfermedad renal poliquística con un 15.70%. Todas las etiologías encontradas en el trabajo con su respectivo porcentaje se describen en la Tabla 6.

Tabla 6

| Etiología de la Enfermedad Renal Crónica encontrada en el estudio | | |
|--|---------------|-------------------|
| | Número | Porcentaje |
| Glomerulonefritis crónica | 19 | 37.25% |
| Nefropatía obstructiva | 15 | 29.41% |
| Enfermedad renal poliquística | 8 | 15.70% |
| Origen Desconocido | 6 | 11.76% |
| Nefritis Intersticial | 3 | 5.88% |
| Total | 51 | 100% |

Al clasificar por categorías de severidad la ERC de los pacientes incluidos en el estudio tenemos que el 37.3% pertenece al Grado 2, el 39.2% al Grado 3 y el 23.5% al Grado 4, por tanto el Grado 3 es la categoría de enfermedad más frecuente.

La media de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de todos los casos fue de 55.07 ± 19.40 ml/min/1.73m².

Si definimos a la hipoacusia como la obtención de un umbral auditivo mayor de 25dB en las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000, el 23.6% de los pacientes al menos tienen una hipoacusia neurosensorial leve. Sin embargo, cuando se analiza el patrón de pérdida auditiva de las frecuencias agudas, midiendo un umbral de altas frecuencias (UAF) que incluyen específicamente las frecuencias de 4000, 6000 y 8000Hz, la incidencia de hipoacusia incrementa de forma significativa de 23.6% al 58.9%.

Audiometría Tonal Liminar (ATL)

Si analizamos y comparamos cada una de las frecuencias de la Audiometría Tonal Liminar (ATL) se objetiva que a partir de la frecuencia de 1000Hz ya existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados del grupo de estudio y el grupo control y a medida que vamos avanzando hacia frecuencias agudas esta diferencia va siendo cada vez mayor. A partir de la frecuencia de 6000 Hz, los resultados del grupo de casos tienen una media mayor de 25dB.

La media del umbral auditivo de altas frecuencias (UAF) del grupo de casos fue de 25.29 ± 15.62 dB comparado con el del grupo control que fue de 13.90 ± 10.16 dB ($p < 0.001$). Esto permite confirmar que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos sobretodo en frecuencias agudas.

Al revisar cada una de las frecuencias agudas, se ha encontrado que esa diferencia es aún más evidente en la frecuencia de 8000Hz con una media de 27.60 ± 17.80 dB comparado con los 14.90 ± 13.89 ($p < 0.001$) del grupo control.

Los resultados detallados de la ATL incluyendo los valores globales de los umbrales auditivos junto con las medias y desviaciones estándar de cada una de las frecuencias de la ATL se muestran en la Tabla 7 y en la Figura 15.

Tabla 7

Audiometría Tonal Liminar (ATL): Comparación entre el Grupo con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y el Grupo Control

| Frecuencia | Grupo ERC (n=102 oídos) | | Grupo Control (n=102 oídos) | | p-valor |
|------------------|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------|
| | Media(dB) | DE | Media (dB) | DE | |
| 250 Hz | 13.53 | 7.02 | 11.42 | 6.23 | 0.147 |
| 500 Hz | 14.36 | 7.48 | 12.40 | 5.72 | 0.198 |
| 1000 Hz | 10.83 | 6.98 | 8.14 | 5.19 | 0.042 |
| 1500 Hz | 11.62 | 6.80 | 7.45 | 5.67 | 0.002 |
| 2000 Hz | 10.83 | 8.10 | 5.78 | 5.01 | <0.001 |
| 3000 Hz | 15.05 | 12.92 | 7.25 | 6.81 | <0.001 |
| 4000 Hz | 21.13 | 16.59 | 9.85 | 8.95 | <0.001 |
| 6000 Hz | 27.16 | 15.99 | 17.20 | 11.04 | <0.001 |
| 8000 Hz | 27.60 | 17.80 | 14.90 | 13.89 | <0.001 |
| UAF ^a | 25.29 | 15.62 | 13.90 | 10.16 | <0.001 |

^aUAF (Umbral de Altas Frecuencias): incluye las frecuencias 4000, 6000 y 8000 Hz.
dB: decibelios, DE: Desviación Estándar.

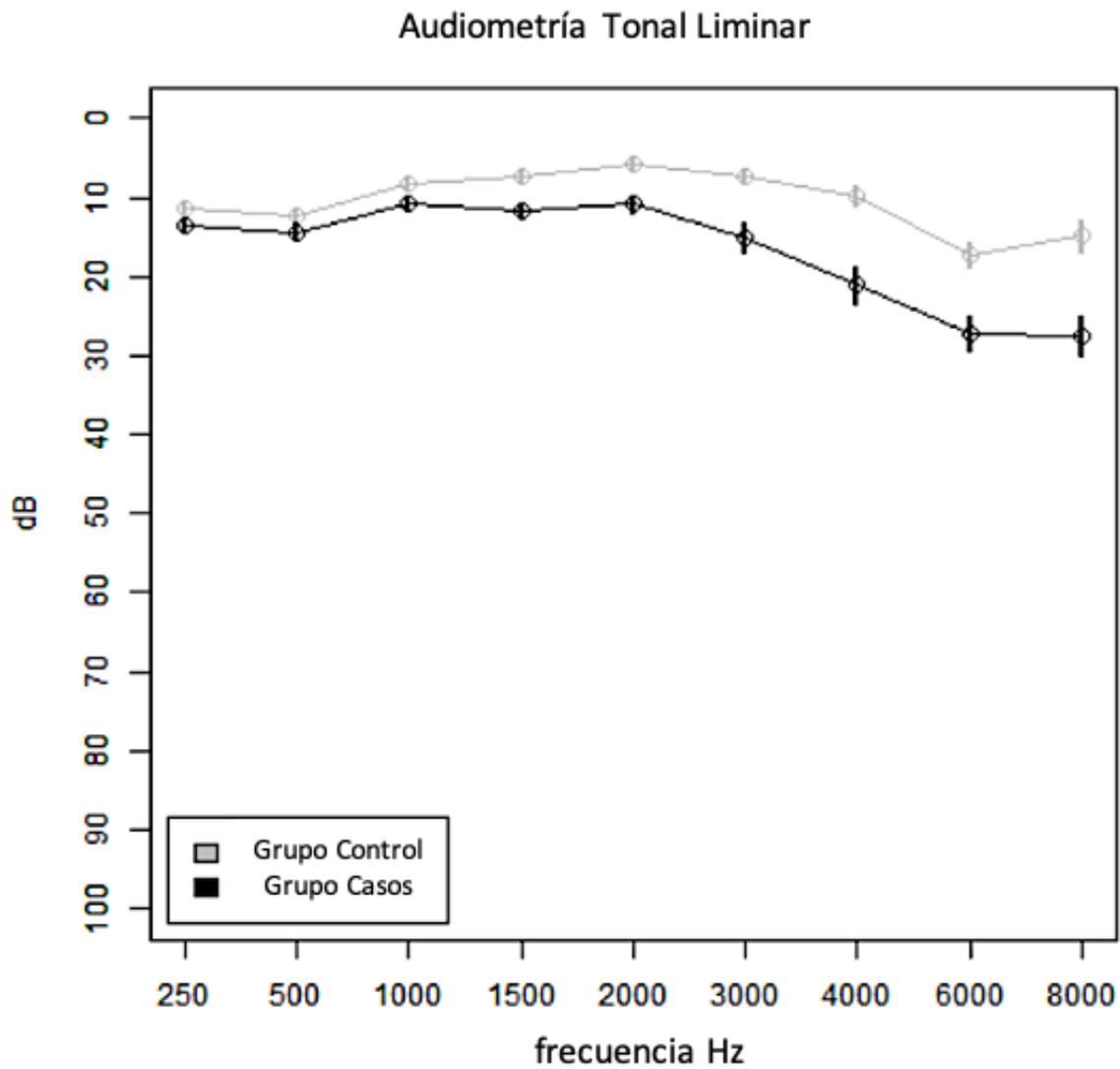


Figura 15

Audiometría Tonal Liminar (ATL): Comparación entre los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (Grupo de Casos) y Grupo Control. Están representadas la Media en decibelios (dB) cada una de las frecuencias de la ATL. Además se muestran las barras de error que representan el error estándar de la media y con ello la variabilidad intersujeto.

Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs)

Los niveles globales y la reproducibilidad de las Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs) del grupo con enfermedad renal crónica (ERC) es inferior comparado con el grupo control.

Los niveles de las TEOAEs del grupo de casos de forma global fue de 5.67 ± 4.87 dB, mientras que el grupo control alcanzó niveles de 9.29 ± 3.48 . En cuanto al porcentaje de reproducibilidad entre casos y controles se obtuvo un resultado de $73.95 \pm 25.87\%$ y un $87.91 \pm 9.37\%$, respectivamente.

A partir de la frecuencia de 1500Hz ya existe una diferencia estadísticamente significativa comparado el grupo de casos y controles. Esta diferencia se hace más evidente en frecuencias agudas específicamente en 4KHz.

Los resultados de las TEOAEs en la frecuencia de 4kHz fueron los siguientes: se registró un nivel de TEOAEs de 2.48 ± 5.73 dB en el grupo de casos y de 9.44 ± 4.18 dB en el grupo control. Mientras que el porcentaje de reproducibilidad entre casos y controles fue de $37.47 \pm 34.89\%$ y $84.86 \pm 13.37\%$, respectivamente.

Cabe destacar que en el Grupo de Casos se encontraron niveles y la reproducibilidad de las TEOAE disminuidos para considerar negativa la prueba a pesar de tener una ATL dentro del rango normal. Esto ocurrió en un 11.76% (6/51) de los casos.

La media y la desviación estándar de los niveles y reproducibilidad global y de cada una de las frecuencias de las TEOAEs se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Nivel (dB) y Reproducibilidad (%) de las Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAEs): Comparación entre Grupo con enfermedad renal crónica (ERC) y Grupo control.

| Frecuencia | Grupo ERC (n=102 oídos) | | Grupo Control (n=102 oídos) | | p-valor |
|---------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------|
| | Nivel TEOAEs (dB) | | Nivel TEOAEs (dB) | | |
| | Media | DE | Media | DE | |
| 1000Hz | 10.12 | 6.27 | 11.75 | 5.30 | 0.185 |
| 1500Hz | 11.74 | 6.42 | 14.93 | 5.16 | 0.010 |
| 2000Hz | 7.91 | 6.54 | 12.01 | 4.68 | <0.001 |
| 3000Hz | 5.91 | 6.83 | 12.49 | 4.13 | <0.001 |
| 4000Hz | 2.48 | 5.73 | 9.44 | 4.18 | <0.001 |
| Nivel Global ^a | 5.67 | 4.87 | 9.29 | 3.48 | <0.001 |
| | Reproducibilidad TEOAEs (%) | | Reproducibilidad TEOAEs (%) | | |
| 1000Hz | 79.11 | 24.96 | 85.64 | 22.09 | 0.193 |
| 1500Hz | 85.06 | 20.04 | 93.09 | 9.82 | 0.018 |
| 2000Hz | 74.25 | 25.09 | 88.69 | 14.93 | 0.001 |
| 3000Hz | 60.64 | 33.45 | 91.50 | 9.07 | <0.001 |
| 4000Hz | 37.47 | 34.89 | 84.86 | 13.37 | <0.001 |
| Repro Global ^b | 73.95 | 25.87 | 87.91 | 9.37 | 0.001 |

^aNivel Global TEOAEs (dB): incluye las frecuencias 1000, 1500, 2000, 3000 y 4000Hz.

^bReproducibilidad Global TEOAEs (%): incluye las frecuencias 1000, 1500, 2000, 3000 y 4000Hz.
dB: decibelios, DE: Desviación Estándar.

Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (DPOAEs)

Los resultados de las Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (DPOAEs) los hemos obtenidos a partir de la diferencia señal/ruido que se ha encontrado en cada una de las frecuencias (f_2) estudiadas. Estos resultados se han obtenido tanto para el grupo de casos como de controles y se han analizado y comparado.

Los resultados obtenidos de los DPOAEs se han representado por medio del Diagrama de Productos de Distorsión (DP-gram).

En el DP-gram los niveles de emisión (amplitud) de las DPOAEs fue mayor que los niveles del ruido en todas las frecuencias medidas tanto en casos como en controles. Aunque en las frecuencias agudas en los casos esa diferencia entre señal y ruido se iba estrechando lo cual se hace más evidente sobretodo en la frecuencia de 6299Hz y que se observa claramente en el DP-gram.

Si comparamos los niveles de señal de las DPOAEs en el grupo de enfermos renales (casos) y de los controles se evidencia que en los casos fue significativamente inferior a partir de la frecuencia de 2002Hz ($p < 0.001$).

La diferencia en la señal (amplitud) de las DPOAEs entre casos y controles se va haciendo mayor en frecuencias agudas. Teniendo la mayor disminución en la amplitud en los casos en la frecuencia de 6299Hz.

Se obtienen resultados similares si se compara la relación señal/ruido entre casos y controles, teniendo resultados estadísticamente significativos entre los grupos ($p < 0.001$).

El DP-Gram global donde se miden las medias tanto de señal como de ruido y se comparan los casos y los controles de cada una de las frecuencias (f_2) estudiadas de las DPOAEs está representado en la Figura 16

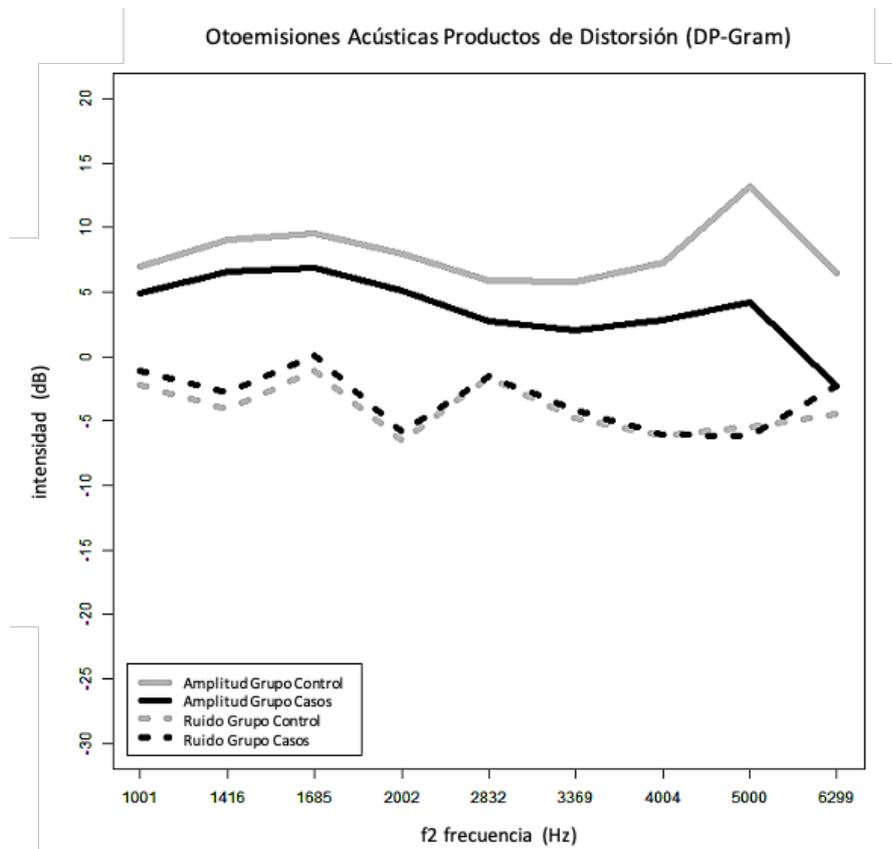


Figura 16

Diagrama de Productos de Distorsión (DP-Gram). Comparativa entre los pacientes con enfermedad renal crónica (Grupo Casos) y el Grupo Control. Se representa la Media de la amplitud y del ruido, obtenidos de las otoemisiones acústicas productos de distorsión de cada una de las frecuencias (f_2).

Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC)

En los Potenciales Evocados de Tronco Cerebral (PEATC) se analizaron y compararon cada una de las latencias absolutas de las ondas I, III y V, así como los intervalos interlatencia de las ondas I-III, III-V y I-V.

Las latencias absolutas de las ondas I ($p=0.845$) y III ($p=0.125$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas, así como tampoco se demostraron en el intervalo interlatencia I-III ($p=0.158$).

Donde si se evidenciaron resultados significativos comparando pacientes enfermos renales y controles es en la latencia absoluta de la onda V y en los intervalos interlatencia III-V y I-V.

Las diferencias encontradas en la onda V entre grupos fue la siguiente: Los casos con una media de latencia de la onda V de 5.712 ± 0.255 milisegundos(ms) mientras que los controles con 5.554 ± 0.135 ms ($p < 0.001$).

En el intervalo interlatencia III-V se encontró una diferencia entre grupos con menor potencia teniendo el grupo de casos 1.921 ± 0.181 ms y los controles 1.829 ± 0.195 ms ($p=0.014$).

Por último, el intervalo interlatencia I-V obtuvo una mayor diferencia con los siguientes valores: 4.150 ± 0.248 ms en los casos y 4.002 ± 0.174 ms en los controles ($p=0.001$).

Cabe destacar que aunque se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas los valores resultantes tanto de las latencias absolutas como de los intervalos interlatencia están dentro de rango normal.

Las medias y la desviación estándar de cada una de las latencias absolutas de las ondas de los PEATC y los intervalos interlatencia de las mismas se describen en la Tabla 9 y en Figura 17 A y 17 B.

Tabla 9

Latencia Absoluta e Intervalos Interlatencia (ms) de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC): Comparación entre el grupo con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y el grupo Control.

| Latencia Onda | Grupo ERC (n=102 oídos) | | Grupo Control (n=102 oídos) | | p-valor |
|-------------------------|-------------------------|-------|-----------------------------|-------|---------|
| | PEATC (ms) | | PEATC (ms) | | |
| | Media | DE | Media | DE | |
| I | 1.555 | 0.126 | 1.553 | 0.111 | 0.845 |
| III | 3.791 | 0.212 | 3.726 | 0.146 | 0.125 |
| V | 5.712 | 0.255 | 5.554 | 0.135 | <0.001 |
| Intervalo Interlatencia | PEATC (ms) | | PEATC (ms) | | |
| I-III | 2.225 | 0.190 | 2.173 | 0.137 | 0.158 |
| III-V | 1.921 | 0.181 | 1.829 | 0.195 | 0.014 |
| I-V | 4.150 | 0.248 | 4.002 | 0.174 | 0.001 |

DE: Desviación Estándar, ms: milisegundos.

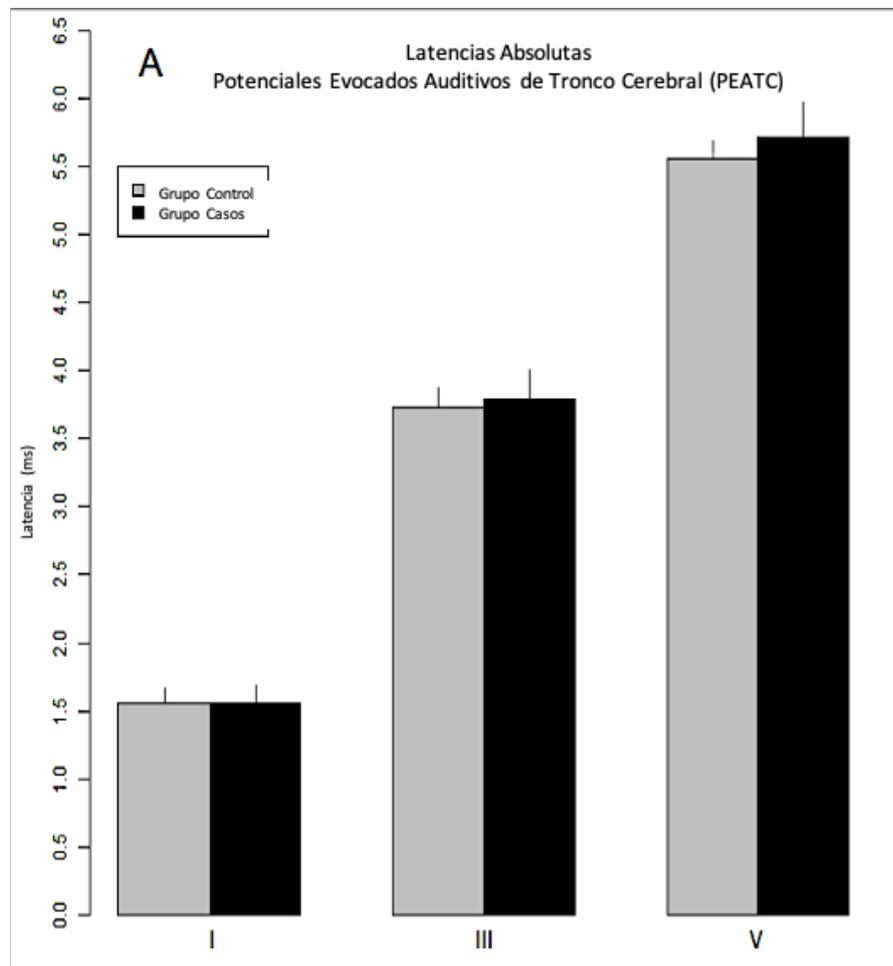


Figura 17

Esquema gráfico de los resultados de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC): Comparación entre los pacientes con enfermedad renal crónica (Grupo de Casos) y Grupo Control.

A: Se representa la media de cada Latencia Absoluta de las Ondas I, III y V en milisegundos (ms) y se muestran las barras de error que representan el error estándar de la media.

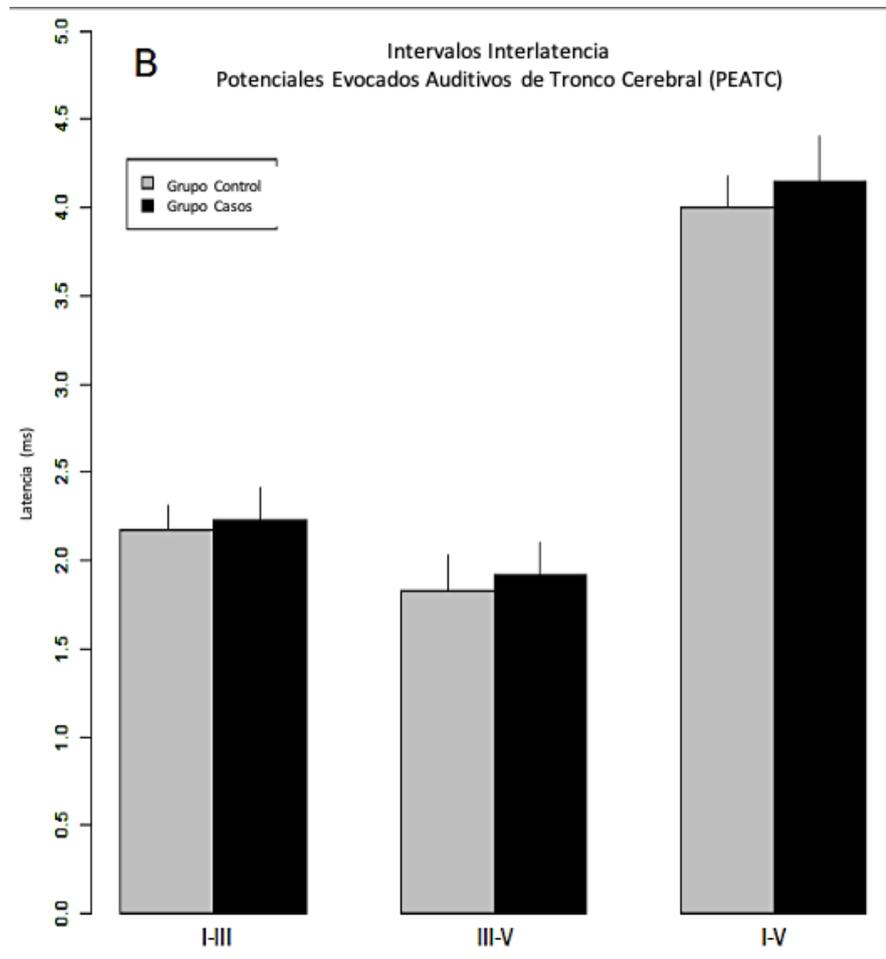


Figura 17

Esquema gráfico de los resultados de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC): Comparación entre los pacientes con enfermedad renal crónica (Grupo de Casos) y Grupo Control.

B: Se muestran las medias de cada uno de los intervalos interlatencia: I-III, III-V, y I-V en milisegundos (ms) y se muestran las barras de error que representan el error estándar de la media.

Relación entre la severidad de la Enfermedad Renal Crónica y el Daño Auditivo

Se dividió por categorías la Enfermedad Renal Crónica (ERC), en Grado 2, Grado 3 y Grado 4 y con ello se han realizado subgrupos de estudio con la intención de medir la correlación entre la gravedad de la ERC y la presencia de daño auditivo.

Se utilizó como referencia la audiometría tonal liminar (ATL) y específicamente la media del umbral auditivo de altas frecuencias (UAF) y con ello se ha evaluado y analizado cada uno de los subgrupos para posteriormente compararlos con el grupo control.

Se evidenció que los pacientes con ERC Grado 2, tienen una media de tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) de $73.16 \pm 8.62 \text{ mL/min/1.73m}^2$ y un UAF de $19.30 \pm 12.75 \text{ dB}$. Al comparar el UAF del Grupo Control con el subgrupo de ERC Grado 2, el Grupo Control tiene un mejor UAF (13.98 ± 10.15) pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.074$). Por tanto los pacientes con ERC Grado 2 se considera presentan un daño auditivo subclínico.

A partir de la categoría con ERC Grado 3 con una media de TFGe de $49.64 \pm 8.57 \text{ mL/min/1.73m}^2$, existen diferencias estadísticamente significativas de daño auditivo que se hace evidente con una media del UAF en la ATL de $28.58 \pm 15.25 \text{ dB}$ ($p < 0.001$). Sin embargo esta diferencia entre subgrupos no es exponencial ya que existe un aumento discreto del UAF en la categoría de ERC Grado 4 con una media de $29.24 \pm 19.40 \text{ dB}$. Se muestran los detalles de los resultados de la TFGe y del UAF de cada uno de los subgrupos en la Tabla 10 y en la Figura 18.

Por tanto, existe una correlación positiva no exponencial entre la TFGe y la presencia de daño auditivo a partir del Grado 3 de la ERC.

Tabla 10

Relación entre severidad de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y Daño Auditivo medido con el Umbral de Altas Frecuencias (UAF)

| Grupo ERC (n=102 oídos) | Tasa de Filtrado Glomerular estimado (TFGe) ml/min/1.73m ² | | Umbral de Altas Frecuencias (UAF) dB | |
|----------------------------|---|------|--|-------|
| | Media | DE | Media | DE |
| ERC Grado 2 | 73.16 | 8.62 | 19.30 | 12.75 |
| ERC Grado 3 | 49.64 | 8.57 | 28.58 | 15.25 |
| ERC Grado 4 | 25.09 | 3.17 | 29.24 | 19.40 |

^aUAF (Umbral de Altas Frecuencias): incluye las frecuencias 4000, 6000 y 8000 Hz.
dB: decibelios, DE: Desviación Estándar.

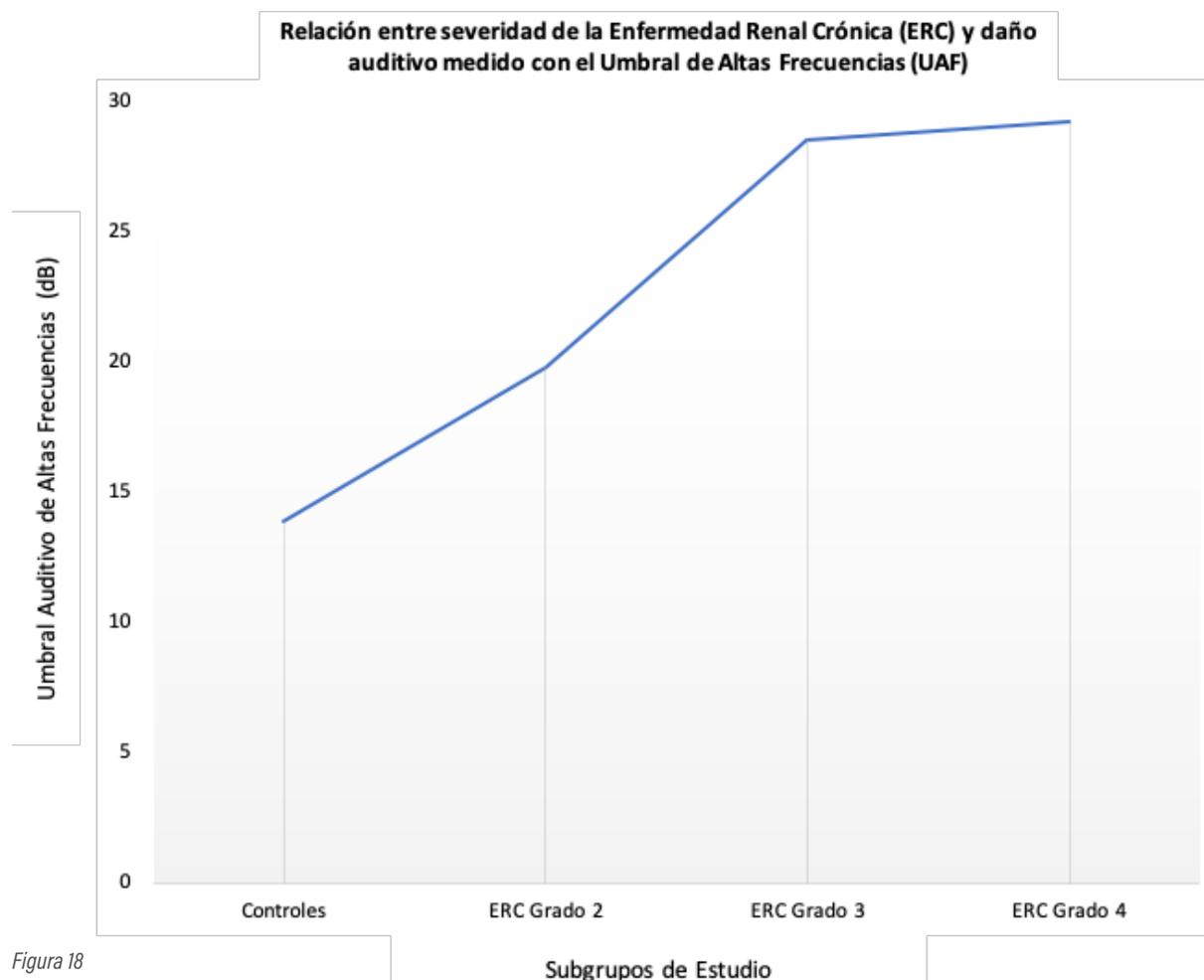


Figura 18

Esquema gráfico en el que se observa la progresión del daño auditivo sobretodo a partir del Subgrupo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) Grado 3. Se evidencia dicha afectación auditiva midiendo la media del umbral de altas frecuencias (UAF) de la Audiometría Tonal Liminar (ATL).

UAF: definido como la media de las frecuencias de 4000, 6000 y 8000 Hz.

dB: decibelios.

Por otro lado, se ha intentado crear una prueba predictiva de daño auditivo en función de la gravedad de la ERC, esta prueba se ha definido con una fórmula a partir de un modelo matemático que incluye el grado de severidad de la ERC, tres constantes y la edad buscando alcanzar la mayor sensibilidad y especificidad para la prueba predictiva.

Para ello, se establecieron los siguientes subgrupos de estudio: Controles (Grupo 1), pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grado 2 (Grupo 2), ERC grado 3 (Grupo3), ERC Grado 4 (Grupo 4). Con ello se han definido diferentes categorías con la intención de crear dicha prueba predictiva de daño auditivo en función de la gravedad de la ERC.

Por medio de modelos de regresión logística estimamos la probabilidad de sufrir daño auditivo (ProbEnf) en función del grado de la ERC (ERCGrado) y del grupo de Edad (GrupoEdad) al que pertenezca cada paciente.

$$ProbEnf = \exp(Puntuación) / (1 + \exp(Puntuación))$$

donde puntuación viene dado por:

$$Puntuación = -0.238 + 0.111 * ERCGrado + 0.2464568 * GrupoEdad$$

En este modelo los coeficientes del grado de ERC y de la edad aparecieron como estadísticamente significativos ($p < 0.001$), por lo que cada variable explicativa demuestra aportación significativa a la relación, incluso una vez conocida la otra.

Subir un grado en ERCGrado multiplica el riesgo de tener daño auditivo por 1.12 [IC95% (1.06,1.17)] y aumentar un nivel en grupo de edad multiplica el riesgo anterior por 1.28 [IC95% (1.19,1.38)].

Pruebas diagnósticas para el daño auditivo basadas en el modelo anterior, definidas como dar positivo equivalente a tener puntuación superior a un umbral escogido tienen valores de sensibilidad y especificidad que se detallan en la Tabla 11 y se representan por medio de curva ROC (Receiver Operating Characteristic) en la Figura 19.

Teniendo en cuenta que un umbral de 0.5 nos da la mejor sensibilidad y especificidad posible con un 84.2% y 82.8% respectivamente, vamos a establecer este umbral para definir la probabilidad de daño auditivo.

Aplicar esta fórmula en futuros estudios con muestras poblacionales de mayor magnitud nos permitirá confirmar la utilidad de la misma como prueba predictiva del daño auditivo.

Tabla 11

| Prueba Predictiva de Daño Auditivo en Enfermos Renales | | |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | Umbral de Puntuación |
| 89.5 | 70.3 | 0.3 |
| 89.5 | 76.6 | 0.4 |
| 84.2 | 82.8 | 0.5 |
| 65.8 | 92.2 | 0.6 |

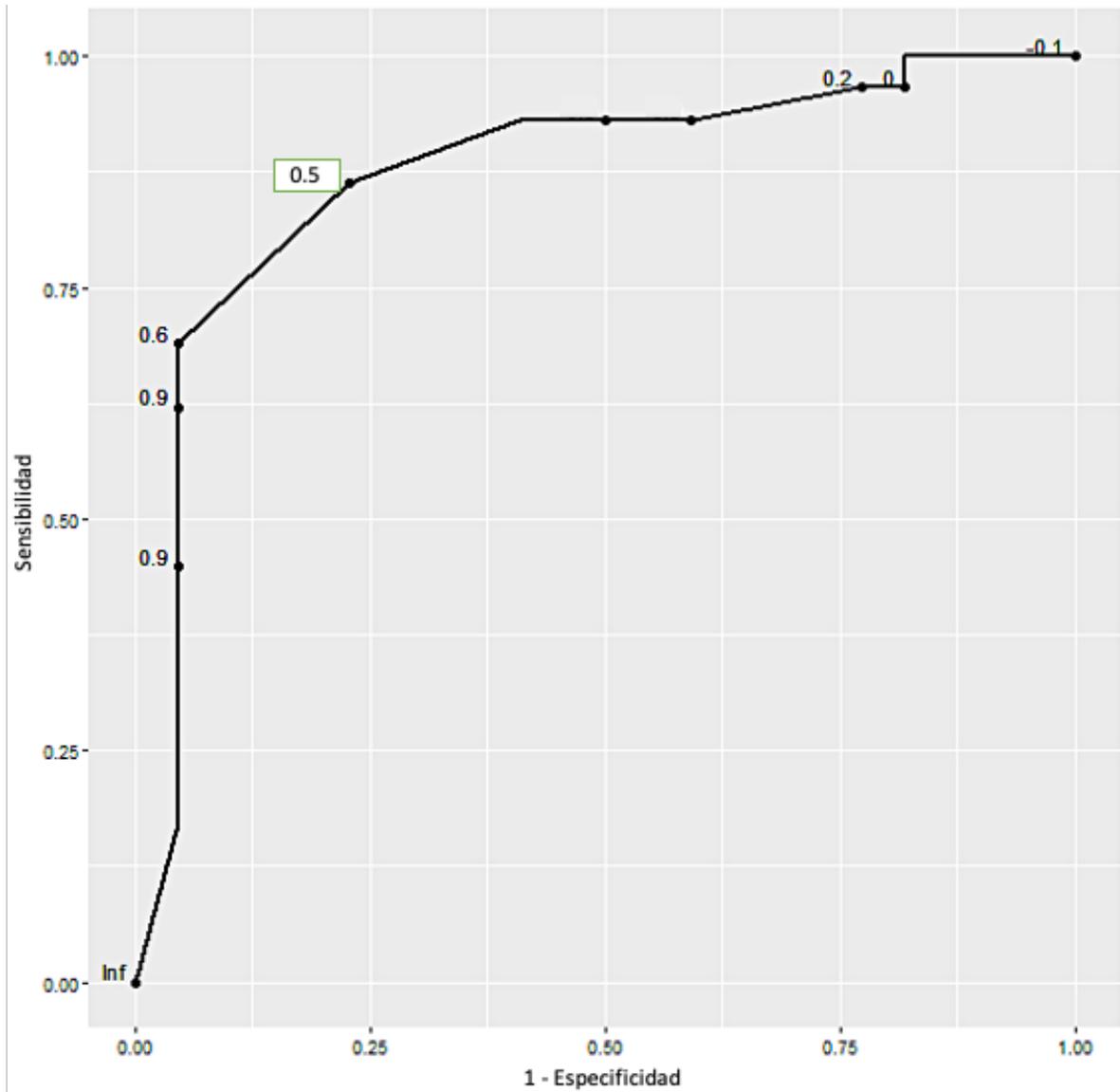
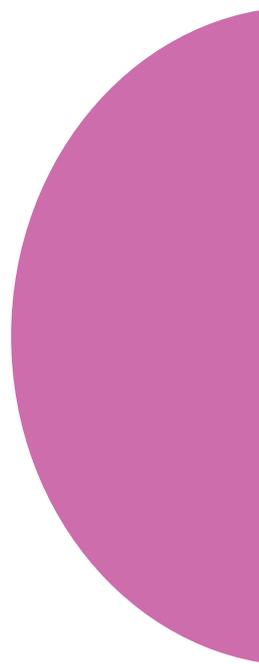


Figura 19

Curva Receiver Operating Characteristic (ROC) donde se observa que con un umbral 0.5 (recuadro verde) en la prueba de predicción de daño auditivo se obtiene una sensibilidad de 84.2% y una especificidad del 82.8%. Lo cual confirma un punto de corte fiable para predecir daño auditivo en enfermos renales.

7

DISCUSIÓN



Modelo fisiopatológico del daño auditivo en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

A partir de la teoría de la microcirculación basada en las similitudes anatómicas y funcionales entre pericitos y podocitos, la analogía morfológica entre el oído interno y el riñón, así como síndromes genéticos asociados que vinculan la hipoacusia neurosensorial con la enfermedad renal crónica (ERC), hacen posible plantear que la hipoacusia observada en pacientes con ERC se asocie a un déficit estructural y funcional de la microcirculación coclear [36-42].

Por su parte, la teoría endotelial considera que la relación entre la ERC y la hipoacusia es debida a una disfunción endotelial como consecuencia de una inflamación subclínica crónica producida por la ERC así como por un aumento en el estrés oxidativo, provocando daño a nivel de la estría vascular del oído interno con la posterior pérdida del potencial endococlear [48-51].

Además la sobreexpresión del sistema simpático, causado por los mecanismos neurohormonales del fracaso renal y la similitud entre la microcirculación renal y coclear apoya fuertemente la idea de una hipoacusia neurosensorial en la ERC debido a alteraciones vasomotoras [20].

Por tanto, se propone un modelo fisiopatológico donde existe una alteración en la microcirculación coclear en el que la nefropatía crónica induce hipoacusia neurosensorial debido a una disfunción en la comunicación entre podocitos/pericitos y el endotelio que genera una interferencia cruzada entre ellos. Esta condición genera la separación de los pericitos y podocitos del endotelio, la pérdida de células endoteliales, rarefacción y fibrosis microvascular. De esta forma el estado inflamatorio junto con el estrés oxidativo y las alteraciones vasomotoras caracterizan la disfunción endotelial que contribuye a la enfermedad oto-renal a nivel coclear.

Por otro lado, se ha evidenciado que un estado urémico crónico puede generar neuropatía urémica, mediante mecanismos todavía inciertos. Esta neuropatía urémica intenta explicar el posible daño retrococlear que podría generar la ERC.

El modelo fisiopatológico propuesto y los resultados obtenidos en este estudio confirman un daño a nivel coclear evidente. Sin embargo en nuestro trabajo al igual que en otros estudios [6,20,28] no se ha comprobado daño auditivo retrococlear significativo, por lo que la afectación auditiva a este nivel no está aceptada de forma generalizada. Además los estudios [96,97] donde se ha evidenciado daño retrococlear es en pacientes con ERC avanzada en hemodiálisis, población no incluida en este proyecto de investigación.

Criterios de selección estrictos y control de variables de confusión

En este estudio se ha demostrado una pérdida auditiva neurosensorial de altas frecuencias en pacientes adultos con ERC. Esta asociación se confirma después de eliminar el posible efecto de los síndromes hereditarios o congénitos relacionados con patología auditiva, el uso de medicamentos ototóxicos, la exposición a ruido, el tabaquismo, enfermedades neurológicas asociadas a daño auditivo y los antecedentes de enfermedad otológica.

Cabe destacar, que la diabetes mellitus (DM) fue excluida como una variable de confusión importante. En la actualidad, la DM es la causa más frecuente de ERC y la DM ha sido aceptada como un factor de riesgo independiente para la pérdida auditiva [98-101]. Estudios experimentales han demostrado que la microangiopatía producida en la DM afecta la vascularización del oído interno, causando una degeneración estructural por interferencia en el transporte de nutrientes debido a un engrosamiento de las paredes capilares junto con una disminución del flujo sanguíneo por estrechamiento vascular. Todo ello, alterando específicamente la estría vascular y la membrana basal de la cóclea [8,9].

Además, decidimos no incluir pacientes con ERC avanzada en hemodiálisis porque varios estudios, aunque es controvertido, han sugerido que la hemodiálisis es un factor de riesgo para el desarrollo de pérdida auditiva neurosensorial debido a un desequilibrio osmótico [102-106].

En cuanto al control de variables, el grupo de casos fue comparado con el grupo control pareado en género y edad para disminuir el factor de la edad y el género como posibles variables de confusión. Los pacientes incluidos en el estudio tienen un rango de edad de 18 a 60 años con una media de 44.51 ± 11.63 años. Se ha evidenciado que existe un crecimiento exponencial de presbiacusia en pacientes mayores de 60 años [107] es por ello que se decidió ese rango de edad. Aunado a ello, se realizó un análisis estadístico específico utilizando modelos lineales mixtos para controlar ambas variables. De esta forma, específicamente la edad que se ha implicado como un factor de riesgo para desarrollar hipoacusia neurosensorial se ha limitado de forma significativa.

Por lo tanto, se ha hecho una rigurosa selección de los pacientes para medir sólo el efecto de la ERC para el desarrollo de daño auditivo.

Pruebas audiológicas utilizadas

Para obtener la caracterización audiológica de los pacientes se ha incluido una batería de pruebas audiológicas completa que incluye Audiometría Tonal Liminar (ATL), Otoemisiones Acústicas tanto Transitorias (TEOAEs) como Productos de Distorsión (DPOAEs) y Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC). Todas estas pruebas nos permiten evaluar la cóclea y la vía auditiva ascendente.

Resaltar que la mayoría de los estudios con líneas de investigación similares sólo han utilizado una o dos pruebas para la valoración de los pacientes y en nuestro caso se han realizado cuatro de ellas teniendo así una valoración integral de la audición.

Resultados de la Audiometría Tonal Liminar

La audiometría tonal liminar es la prueba de inicio que se realizó en este proyecto de investigación y es la más accesible en la mayoría de los centros que cuenten con un Servicio de Otorrinolaringología. Representa una prueba fundamental de primera línea para definir la presencia de daño auditivo.

Tras analizar y comparar ambos grupos de estudio con la ATL se evidencia una hipoacusia neurosensorial fundamentalmente en frecuencias agudas en el grupo con enfermedad renal crónica (ERC).

Si revisamos específicamente cada una de las frecuencias de la ATL se objetiva que a partir de la frecuencia de 1000Hz ya existe una diferencia estadísticamente significativa entre los resultados del grupo de estudio y el grupo control y a medida que vamos avanzando hacia frecuencias agudas esta diferencia va siendo cada vez mayor, siendo la frecuencia más afectada la de 8000Hz ($p < 0,001$).

Al tomar en cuenta un umbral auditivo de frecuencias medias de la ATL, se ha determinado una prevalencia de hipoacusia neurosensorial del 23,6%, lo cual está por debajo de la literatura internacional [102, 108-111]. Esto puede deberse a la exclusión de la enfermedad renal crónica avanzada en el estudio. Sin embargo, cuando se considera como punto de medición un umbral auditivo de altas frecuencias (4000-8000Hz), la prevalencia aumenta de 23.6% a 58.9%, alcanzando tasas de prevalencia similares a las previamente publicadas [28, 112, 113].

Resultados de las Otoemisiones Acústicas

Se considera que las otoemisiones acústicas (OAEs) son un subproducto del amplificador coclear y su presencia indica la función normal de las células ciliadas externas [114,115]. Además, ahora está bien establecido que las OAEs son más sensibles a la disfunción del oído interno que la ATL o los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC)[5,62]. Por tanto, las OAE son una herramienta muy importante para el estudio de la caracterización y topografía del daño auditivo.

En nuestro estudio, el nivel y la reproducibilidad de las Otoemisiones Acústicas Evocadas Transitorias (TEOAE) del grupo de casos son significativamente más bajas que el grupo control ($p < 0,001$), incluidos ciertos pacientes con una ATL dentro del rango normal. Esto podría considerarse como un daño auditivo incipiente que se muestra en las TEOAE antes de que sea clínicamente evidente en la ATL. Por lo tanto, podemos considerar a las TEOAEs como un instrumento de detección precoz de afectación auditiva.

En las Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión (DPOAEs), la amplitud de los pacientes con ERC es significativamente menor que la del grupo de control en las frecuencias superiores a 2000Hz. De esta forma nuestros resultados indican que en pacientes adultos con ERC, la capacidad de la cóclea para generar DPOAE es inferior a un grupo control pareado en edad y género.

Los hallazgos encontrados en las DPOAEs son consistentes con otros estudios de investigación. Renda et al. [95] en su estudio con pacientes entre 6 y 18 años de edad, divididos en tres grupos: pacientes con ERC sin tratamiento con hemodiálisis, pacientes con hemodiálisis y un grupo control. Se midieron los niveles de DPOAE y las relaciones señal / ruido. Se observaron niveles significativamente más bajos de DPOAE y relación señal / ruido en todas las frecuencias tanto en el grupo de hemodiálisis como en el grupo sin hemodiálisis, en comparación con el grupo de control.

Resultados de los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral

Las potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) son un instrumento adecuado para demostrar la integridad de la vía auditiva ascendente. La onda V de los PEATC es la más persistente seguida de la onda III como el componente más estable. El incremento de la diferencia interaural de la latencia de la onda V así con el aumento de la latencia del intervalo I-V se ha considerado uno de los parámetros más fiables en la detección de patología retrococlear [89].

Antonelli et al. [96] encontraron en su estudio que los pacientes con ERC en hemodiálisis tenían un aumento en la latencia entre picos I-III después de controlar la edad como una posible variable de confusión. Aspris et al. [97] indicaron que la latencia absoluta de la onda V y los intervalos interlatencia III-V y I-V se encontraba significativamente alargada en pacientes con ERC en hemodiálisis en comparación con un grupo de control. Llegaron a la conclusión de que el daño en la vía auditiva ascendente podría ser causado por la neuropatía urémica provocada por la ERC.

En nuestro estudio, se observa un alargamiento en la latencia absoluta de la onda V ($p < 0.001$) y con menor medida del intervalo interlatencia III-V ($p = 0.014$) y del intervalo interlatencia I-V ($p = 0.001$) en los PEATC cuando se comparan ambos grupos. Aunque hay diferencias estadísticamente significativas, estos hallazgos tuvieron resultados de las latencias e intervalos interlatencia dentro del rango normal.

Por tanto, con los resultados obtenidos de los PEATC es probable que exista un daño incipiente a nivel retrococlear debido a esa diferencia encontrada sin embargo al estar los resultados dentro de rango normal no se puede confirmar una enfermedad retrococlear debido a ERC y se necesitan investigaciones futuras. En estudios previos donde si se obtuvieron valores fuera de rango es posible que haya sido debido a que en su población de estudio se incluyeron pacientes con ERC en Hemodiálisis con lo cual se trata de una población con un daño renal más avanzado y seguramente con una evolución más crónica que la población en nuestro estudio.

Relación entre la severidad de la Enfermedad Renal Crónica y el grado de Hipoacusia Neurosensorial

La clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se establece de acuerdo a la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe). La TFGe se considera como el mejor parámetro para evaluar la función renal de forma global, y una disminución de la TFGe indica de forma fiable una progresión de la enfermedad renal.

Por tanto, se dividió por categorías al grupo de ERC, en Grado 2, Grado 3 y Grado 4 tomando en cuenta la TFGe y con ello se han realizado subgrupos de estudio con la intención de medir la relación entre la gravedad de la ERC y la presencia de daño auditivo.

Se han analizado y comparado los resultados de los subgrupos de ERC y se ha contrastado la TFGe con los resultados del umbral auditivo de altas frecuencias (UAF) de la ATL.

En el grupo con ERC Grado 2 se encontraron peores umbrales auditivos de la ATL que en el grupo control pero sin ser estadísticamente significativos ($p=0.074$). Se considera entonces que en fases iniciales de la ERC no hay un daño auditivo reflejado en la ATL.

A partir del Grado 3 de ERC se evidenció una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p<0.001$). Esta correlación se mantuvo pero sin tener un crecimiento acelerado en el Grado 4 de la ERC.

Se establece por tanto que la ERC tiene una afectación subclínica en el Grado 2 de la enfermedad, que se hace evidente en la ATL cuando se llega al Grado 3 y esta progresión tiene un crecimiento que se mantiene estable a pesar de llegar al Grado 4 de ERC, con lo cual tenemos una correlación positiva pero no exponencial entre la ERC y el daño auditivo.

Prueba de Predicción de daño auditivo

Por medio de modelos de regresión logística se ha creado una prueba de predicción para estimar la probabilidad de sufrir daño auditivo en función del grado de la ERC y del grupo de Edad al que pertenezca cada paciente.

Se ha establecido un umbral 0.5 para esta prueba de predicción. Por tanto, al aplicar esta fórmula un resultado superior a 0.5 se considera positivo y significa que el paciente tiene una alta probabilidad de sufrir daño auditivo con una sensibilidad y especificidad del 84.2% y 82.8% respectivamente. Estos datos fueron confirmados mediante curva ROC.

El plan de este grupo de investigación es desarrollar nuevos estudios con líneas de investigación similares pero con un tamaño muestral de mayor magnitud que nos permitan confirmar la utilidad de esta prueba de predicción.

8

CONCLUSIONES



De la interpretación de los resultados se pueden obtener varias conclusiones. Estas son las más importantes:

Existe una correlación positiva no exponencial entre pacientes adultos con enfermedad renal crónica, no diabética y sin tratamiento con diálisis, y la hipoacusia neurosensorial.

El perfil audiométrico de los pacientes con ERC muestra una respuesta significativamente menor en la Audiometría Tonal Liminar y en las Otoemisiones Acústicas, tanto Transitorias como Productos de Distorsión. No así en los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral que están dentro de rango normal.

En la Audiometría Tonal Liminar se observa una afectación en frecuencias agudas, lo cual es más evidente específicamente en las frecuencias de 6000 y 8000Hz. Mientras que en las Otoemisiones Acústicas Transitorias existe una disminución de la reproducibilidad y en las Otoemisiones Acústicas Productos de Distorsión existe una disminución de la amplitud de la señal y de la relación señal/ruido.

Los resultados de nuestro estudio infieren que la enfermedad renal, antes incluso de detectarse daño auditivo mediante estudios audiométricos, ya parece existir un daño funcional precoz detectable mediante otoemisiones acústicas.

La cóclea es el sitio principal del daño auditivo y específicamente las células ciliadas. No se evidencia afectación significativa retrococlear ni de la vía auditiva ascendente.

Se necesitan estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral para confirmar la correlación y la caracterización del daño auditivo encontrado en este estudio.

9

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

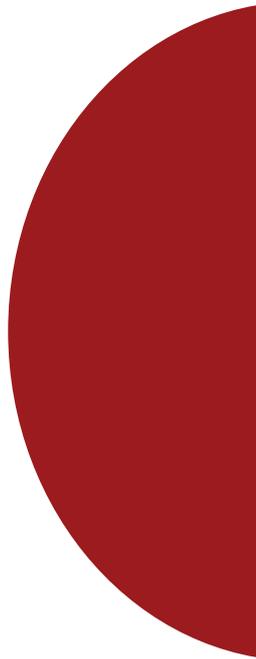


Las limitaciones de nuestro estudio son un pequeño tamaño muestral debido a los estrictos criterios de selección aplicados, y que es un estudio transversal con un nivel de evidencia inferior a cualquier ensayo prospectivo o controlado aleatorio.

Por otro lado, aunque se tuvo un grupo de control pareado y que las variables género y edad estaban controladas estadísticamente, se pudo tener en cuenta como referencia de comparación un documento estándar internacional como el ISO 1990 [116] para describir lo que es un umbral de audición normal para ambos sexos con diferentes rangos de edad.

10

UTILIDAD DE LOS RESULTADOS EN RELACIÓN CON LA SALUD Y LA FORMACIÓN



La Hipoacusia Neurosensorial (HNS) es una de las discapacidades más importantes y prevalentes a nivel mundial la cual tiene una etiología multifactorial. Dentro de las diferentes causas y factores de riesgo asociados a la HNS se encuentra la Enfermedad Renal Crónica (ERC) como una de las principales y con mayor incidencia. A pesar de ello, esta correlación entre HNS y ERC ha sido poco estudiada y aún no existe un consenso internacionalmente aceptado sobre el perfil audiométrico genérico en este tipo de pacientes. Además de ello no existen líneas de investigación dirigidas a una posible solución al respecto. Por lo tanto, este Grupo de Investigadores se ha interesado en este Proyecto.

El impacto clínico y asistencial fundamental de este trabajo consiste en definir con mayor exactitud el tipo de hipoacusia que la ERC genera e intentar establecer topográficamente mediante las pruebas audiológicas donde se encuentra la afectación a nivel del oído interno y la vía auditiva ascendente. Esto con la intención de establecer un punto de partida con el cual se puedan generar medidas de tratamiento para este tipo de pacientes.

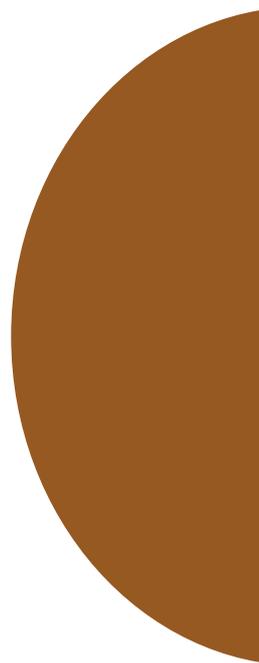
La disminución de esta discapacidad auditiva a nivel de gestión hospitalaria nos permitirá no sólo mejorar la calidad de vida de los pacientes sino también reducir gastos de forma significativa al sistema sanitario al disminuir el uso de audioprótesis y la colocación de implantes cocleares con lo que implica su seguimiento y rehabilitación. De esta forma, tendríamos un beneficio tanto asistencial como económico.

El impacto bibliométrico de esta tesis doctoral ya cuenta con sus primeros resultados al tener una publicación en una revista Q1 de Otorrinolaringología de acuerdo a la clasificación Scimago Journal and Country Rank (SJR), con un factor de impacto 1,7.

Se tiene contemplada una próxima presentación en el Fórum de Investigación de la Sociedad Española de Otorrinolaringología (SEORL) y en la Reunión Anual de la Academia Americana de Otorrinolaringología buscando futuros proyectos multicéntricos que consoliden nuestros resultados. Todo ello con el fin expandir conocimientos y mejorar la calidad auditiva de los pacientes.

11

ANEXOS



Consentimiento Informado

Servicio de Otorrinolaringología y Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Río Hortega

HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. CASOS

Usted padece de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y dentro de las consecuencias asociadas a esta enfermedad del riñón se encuentra la Hipoacusia o Sordera, la cual se puede presentar con diferente nivel de gravedad desde ser apenas perceptible hasta tener una sordera importante. Es por ello que le invitamos a participar en un Protocolo de Investigación llamado: "Perfil Audiométrico en el Adulto con Enfermedad Renal Crónica"

En este protocolo únicamente se le realizará una serie de Pruebas Audiológicas: Audiometría Tonal Liminar, Otoemisiones Acústicas y Potenciales Evocados Auditivos.

Lo anterior, es con el objetivo de detectar de forma precoz la hipoacusia que pudiera presentarse asociada a la enfermedad renal crónica para así poder dar seguimiento y buscar alternativas de tratamiento en caso de ser necesario.

Existen riesgos mínimos para usted, ya que son pruebas No invasivas. Algunos eventos adversos que se podrían presentarse serían molestias leves en el conducto auditivo externo, acufeno momentáneo, enrojecimiento de la piel en la zona donde se coloquen los electrodos para las pruebas, entre otros mínimos eventos adversos. Se intentará que se hagan todas las pruebas en un mismo momento. De manera estricta, se guardará la confidencialidad de los datos que pudieran revelar su identidad.

Cabe destacar, que la no aceptación de inclusión en este trabajo de investigación no afectará en lo más mínimo su tratamiento habitual y que en caso de aceptación usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento.

En cambio, los beneficios a futuro de este Protocolo son analizar y detectar el tipo de hipoacusia o sordera de los pacientes, que como usted tienen enfermedad renal crónica para buscar opciones preventivas oportunas y de tratamiento eficaces para dicha sordera.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo y acepto ser incluido en el Estudio.

En Valladolid, a ____ de _____ de 20__

Fdo. Médico:

Fdo. Paciente:

Fdo. Representante legal, familiar o allegado:

REVOCACIÓN

YO:

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir incluido como paciente en el estudio "Perfil Audiométrico en el Adulto con Enfermedad Renal Crónica"

En Valladolid, a ____ de _____ de 20__

Fdo. Médico:

Fdo. Paciente:

Fdo. Representante legal, familiar o allegado:

Servicio de Otorrinolaringología y Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Río Hortega

HOJA DE INFORME PARA PARTICIPAR EN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. CONTROLES

Usted es un paciente aparentemente sano de los Oídos y de los Riñones. Es por ello que le invitamos a participar de forma voluntaria dentro del Grupo Control del Protocolo de Investigación llamado: "Perfil Audiométrico en el Adulto con Enfermedad Renal Crónica"

En este Protocolo únicamente se le realizará una serie de Pruebas Audiológicas: Audiometría Tonal Liminar, Otoemisiones Acústicas y Potenciales Evocados Auditivos.

Lo anterior, es con el objetivo de comparar dichos estudios de audición de pacientes como usted aparentemente sanos de los Oídos y de los Riñones con pacientes que tienen Enfermedad Renal Crónica y que por tanto, son susceptibles de tener disminución de audición, sordera, o patología en los oídos asociada al deterioro renal.

Existen riesgos mínimos para usted, ya que son pruebas No invasivas. Algunos eventos adversos que se podrían presentarse serían molestias leves en el conducto auditivo externo, acufeno momentáneo, enrojecimiento de la piel en la zona donde se coloquen los electrodos para las pruebas, entre otros mínimos eventos adversos. Se intentará que se hagan todas las pruebas en un mismo momento. De manera estricta, se guardará la confidencialidad de los datos que pudieran revelar su identidad.

Cabe destacar, que la No aceptación de inclusión en este trabajo de investigación no afectará en lo más mínimo su tratamiento habitual y que en caso de aceptación usted podrá abandonar el estudio en cualquier momento.

En cambio, los beneficios para usted es tener una exploración otológica y un estudio audiológico completo y los beneficios a futuro de este Protocolo son colaborar para la búsqueda de alternativas preventivas y de tratamiento eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica que presentan enfermedad/patología asociada en los oídos.

Además de que si se encontrase durante la revisión otológica cualquier patología se le referirá a la Consulta de Otorrinolaringología para estudio y seguimiento.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo y acepto ser incluido en el Estudio.

En Valladolid, a ____ de _____ de 20__

Fdo. Médico:

Fdo. Paciente:

Fdo. Representante legal, familiar o allegado:

REVOCACIÓN

YO:

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir incluido como paciente en el estudio "Perfil Audiométrico en el Adulto con Enfermedad Renal Crónica"

En Valladolid, a ____ de _____ de 20__

Fdo.: Médico:

Fdo.: Paciente:

Fdo.: Representante legal, familiar o allegado:

Publicación en Revista de Alto Impacto

Date: Jan 27, 2020
To: "Hugo Lara-Sánchez" hugo_lara_s@hotmail.com
From: "Otology and Neurotology" marianna.hagan@wolterskluwer.com
Subject: O&N Decision for ON-19-873R2

RE: ON-19-873R2, entitled "Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease"

Dear Dr. Lara-Sánchez,

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication by Otology & Neurotology. The Editors who reviewed your work felt that it was original and would make a valuable contribution to the Otologic literature.

Before we can continue with acceptance of this manuscript, all co-authors must verify their authorship and complete the online copyright and disclosure form.

The journal office will send reminders to any co-authors who have yet to complete the form, but we encourage you, as the corresponding author, to also remind your co-authors that this form must be completed. To check the status of your co-authors' responses and send reminders, please see the steps below:

1. Login to your author account.
2. Access this submission.
3. From the Action links, click the link for "Author Status."
4. Click "Resend Letter" to any authors who have not yet completed the form.

Once all authors have completed the online form, all manuscript materials will be forwarded to production for placement in an upcoming issue. You will receive additional correspondence from our production team about the progress of your article, but you can expect to receive galley proofs from the production team in about 6-8 weeks.

After corrections have been received, your article will be eligible to publish ahead of print and scheduled for an upcoming issue. To accelerate publication in an issue, some articles may be selected for online only publication. Online articles are still listed in the print table of contents for the selected issue and all papers are indexed the same whether they are in print or online. Should you have any questions about your paper post-acceptance, please do not hesitate to contact the editorial office.

On behalf of the entire Editorial Board, I would like to thank you for submitting your work to Otology & Neurotology.

Your username is: *****

Sincerely,

Lawrence Lustig, M.D.
Editor-in-Chief
Otology & Neurotology

Otology & Neurotology

Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease

--Manuscript Draft--

| | |
|--|---|
| Manuscript Number: | ON-19-873R2 |
| Full Title: | Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease |
| Article Type: | Original Study |
| Keywords: | chronic kidney disease; sensorineural hearing loss; pure tone audiometry; otoacoustic emissions; auditory brainstem responses. |
| Corresponding Author: | Hugo Lara-Sánchez, MSc Río Hortega University Hospital Valladolid, SPAIN |
| Corresponding Author's Institution: | Río Hortega University Hospital |
| First Author: | Hugo Lara-Sánchez, MSc |
| First Author Secondary Information: | |
| Order of Authors: | Hugo Lara-Sánchez, MSc David Herrero-Calvo, PhD Elisa Gil-Carcedo Sañudo, PhD Agustín Mayo-Iscar, PhD María Eugenia Plagaro Cordero, MD José M Monfá-Bosch, PhD Luis Ángel Vallejo-Valdezate, PhD |
| Abstract: | <p>Objective</p> <p>To confirm the association between chronic kidney disease and sensorineural hearing loss in non-dialysis non-diabetic patients and to establish the audiological profile of these patients indicating the possible location of the auditory damage.</p> <p>Study Design</p> <p>Cross sectional study.</p> <p>Setting</p> <p>Tertiary referral center.</p> <p>Patients</p> <p>Patients between 18 and 60 years old with chronic kidney disease, without Diabetes Mellitus and without personal history of otology disease, were compared with a healthy control group paired by gender and age to establish differences between their audiological profile.</p> <p>Interventions</p> <p>Pure Tone Audiometry(PTA), Transient Evoked Otoacoustic Emissions(TEOAEs), Distortion Products Otoacoustic Emissions(DPOAEs) and Auditory Brainstem Responses(ABR) were performed in both groups.</p> <p>Main Outcome Measures</p> |

Powered by Editorial Manager® and Prodxion Manager® from Aries Systems Corporation

| | |
|--|--|
| | <p>Mean and Standard Deviation of PTA Auditory thresholds, TEOAEs Reproducibility, DPOAEs Level/ Noise, and ABR Absolute Latency and Interwave Latency were measured, and compared using linear mixed models.</p> <p>Results</p> <p>51 cases were included and compared with 51 healthy volunteers. The audiometric profile found in patients with chronic kidney disease was a sensorineural hearing loss in 4-8KHz frequencies in the PTA, a decrease in the TEOAEs reproducibility and a decrease in the DPOAEs level. An enlargement in the V wave absolute latency and III-V and I-V interwave latency in the ABR were also found but within normal range.</p> <p>Conclusions</p> <p>There is an association between chronic kidney disease in non-dialysis non diabetic adults patients and sensorineural hearing loss, affecting high frequencies and having the cochlea as the main site of auditory damage.</p> |
| Additional Information: | |
| Question | Response |
| Please provide the Word Count of your manuscript text. Include only the main body of text (exclude abstract, references, figures, and table legends). | 2434 |
| Please provide the number of main figures in your submissions. Do not include figure parts (ex. a, b, c) or supplemental figures in the count. | 3 |
| Please provide the number of tables in your submission. | 5 |
| Have any of the cases in your submitted report been previously described in another publication? | No |
| <p>YES or NO: indicate below if the submitted manuscript reports data derived from experimental or clinical observations in human or animal subjects</p> <p>-->If you indicate YES, please provide the following information:</p> <p>1. The institutional affiliation of the Institutional Review Board or Animal Use Committee that provided consent for the research, and</p> <p>2. The protocol or application number and Principal Investigator name submitted to the Institutional Review Board or Animal Use Committee for review of your research.</p> <p>If this study was deemed exempt from</p> | <p>The patients were recruited during one year (2017-2018) from the Nephrology Department of the Rio Hortega University Hospital (RHUH) in Valladolid, Spain. The study was approved by the Ethics Committee of the RHUH and the principal investigator is Hugo Lara-Sanchez.</p> |
| IRB or Animal Use Committee review, please provide evidence of the report's exemption. | |



Cover Letter

Friday, September 27th, 2019.

To The Editors
Otology and Neurotology Journal

As authors, we are interested in publishing an article entitled: "Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease" in the Otology and Neurotology Journal in the category of Original Article.

The aim of this study is to confirm the association between chronic kidney disease and sensorineural hearing loss specifically in non-dialysis and non-diabetic adult patients, to establish the audiological profile of these patients with a complete audiological test battery, and to indicate the possible location of the auditory damage.

This is an original article and research that has not been published in any other journal. We had contributed, read and approved the content of this article and we did not receive funding or support for this work and there are not financial interests from any company or entity. Therefore there are not financial disclosures and not conflict of interests.

We are looking forwards to have news from you, hoping you take in consideration our article for publication.

Sincerely,

*Hugo Lara-Sánchez, David Herrero Calvo, Elisa Gil-Carcedo Sañudo, Agustín Mayo Iscar,
Maria Eugenia Plagaro Cordero, José M. Monfá-Bosch, and Luis Ángel Vallejo-Valdezate.*

*Otolaryngology Head and Neck Surgery Department and Nephrology Department.
Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.*

Title: "Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease"

Short Running Head: "Characterization of Hearing Loss in Patients with Chronic Kidney Disease"

Authors:

1. Hugo, Lara-Sánchez, MD, MSc*
ENT Physician. Otolaryngology Unit. Otolaryngology Head and Neck Surgery Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.
2. David, Herrero Calvo, MD, PhD
ENT Physician. Audiology and Otolaryngology Unit. Otolaryngology Head and Neck Surgery Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.
3. Elisa, Gil-Carcedo Sañudo, MD, PhD
ENT Physician. Otolaryngology Unit. Otolaryngology Head and Neck Surgery Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.
4. Agustín, Mayo-Iscar, PhD
Professor at the Department of Statistics and Operational Research, and in the Mathematics Institute (IMUVA). Valladolid University. Valladolid, Spain.
5. Maria Eugenia, Plagaro Cordero, MD
Nephrology Physician. Nephrology Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.
6. José M., Monfá-Bosch, MD, PhD
Chairman of Nephrology. Nephrology Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.
7. Luis Ángel, Vallejo Valdezate, MD, PhD
Chairman of Otolaryngology Head and Neck Surgery. Otolaryngology Head and Neck Surgery Department. Río Hortega University Hospital. Valladolid, Spain.

*Name, telephone, fax, address and e-mail for correspondence:

Hugo Lara Sánchez MD, MSc
+34 652 160 094 / +34 983 370 888 (fax)
López Gómez #5 1º I Zip Code: 47002
hugo_lara_s@hotmail.com

Financial disclosure: Agustín Mayo-Iscar have been partially supported by the Spanish Ministerio de Economía y Competitividad, grant MTM2017-86061-C2-1-P, and by Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León and FEDER, grant VA005P17 and VA002G18. The rest of the authors did not receive funding or support for this work and there are not financial interests from any company or entity.

Manuscript

“Characterization of Hearing Loss in Adult Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease”

Abstract

Objective: To confirm the association between chronic kidney disease and sensorineural hearing loss in non-dialysis non-diabetic patients and to establish the audiological profile of these patients indicating the possible location of the auditory damage.

Study Design: Cross sectional study.

Setting: Tertiary referral center.

Patients: Patients between 18 and 60 years old with chronic kidney disease, without Diabetes Mellitus and without personal history of otology disease, were compared with a healthy control group paired by gender and age to establish differences between their audiological profile.

Interventions: Pure Tone Audiometry(PTA), Transient Evoked Otoacoustic Emissions(TEOAEs), Distortion Products Otoacoustic Emissions(DPOAEs) and Auditory Brainstem Responses(ABR) were performed in both groups.

Main Outcome Measures: Mean and Standard Deviation of PTA Auditory thresholds, TEOAEs Reproducibility, DPOAEs Level/ Noise, and ABR Absolute Latency and Interwave Latency were measured, and compared using linear mixed models.

Results: 51 cases were included and compared with 51 healthy volunteers. The audiometric profile found in patients with chronic kidney disease was a sensorineural hearing loss in 4-8KHz frequencies in the PTA, a decrease in the TEOAEs reproducibility and a decrease in the DPOAEs level. An enlargement in the V wave absolute latency and III-V and I-V interwave latency in the ABR were also found but within normal range.

Conclusions: There is an association between chronic kidney disease in non-dialysis non diabetic adults patients and sensorineural hearing loss, affecting high frequencies and having the cochlea as the main site of auditory damage.

Key Words: chronic kidney disease, sensorineural hearing loss, pure tone audiometry, otoacoustic emissions, auditory brainstem responses.

Main Text

Background

Hearing loss has been associated with several diseases and organ-specific disorders such as diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), ischemic heart disease (IHD), chronic kidney disease (CKD), smoking, and dyslipidemia¹⁻⁵.

Chronic Kidney Disease (CKD) was first associated with hearing loss in 1927 when Alport⁶ described hearing loss associated with familial kidney disease⁷. However, it was not until the 1980s that several studies were performed to demonstrate the incidence and the potential mechanism of auditory dysfunction in patients with CKD⁸. The incidence of hearing loss in patients with CKD ranges between 46 and 77%⁸⁻¹⁰.

The kidney and the stria vascularis of the cochlea share physiologic, ultrastructural, and antigenic similarities^{8,10,11,12}. It has been suggested that common physiologic mechanisms involving fluid and electrolyte shifts in stria and kidney might explain the association between hearing loss and CKD^{10,11}.

Recently, another theory considered that the relationship between CKD and hearing loss is due to endothelial dysfunction produced by chronic subclinical inflammation caused by CKD along with an increase in oxidative stress, provoking damage to the stria vascularis of the inner ear with subsequent loss of the endocochlear potential^{8,13,14,15}. In addition, overexpression of the sympathetic system, caused by the neurohormonal mechanisms of renal failure and the similarity between renal and cochlear microcirculation strongly supports the idea of sensorineural hearing loss in CKD due to vasomotor alterations^{8,13,14,15}.

All the current evidence about the audiological profile of patients with CKD is derived from studies in the pediatric population¹⁶⁻²¹, adult patients with advanced CKD on renal replacement therapy^{8,9,12,22-28} or adult patients with CKD due to Diabetes Mellitus (associated in several studies as an independent risk factor for hearing loss¹⁻⁴). Moreover, most of the studies measure the audiological status of the patients using only one or two audiological tests.

The aim of this study was to confirm the association between chronic kidney disease and sensorineural hearing loss specifically in non-dialysis and non-diabetic adult patients, to establish the audiological profile of these patients with a complete audiological test battery, and to indicate the possible location of the auditory damage.

Methods

Study-Population

We performed a cross sectional study that included patients between 18 and 60 years old with chronic kidney disease (CKD). The CKD stages included were from stage 2 to stage 4, ranging from 89 to 15 ml/min/1.73m² of glomerular filtration rate (GFR). The patients were recruited during one year (2017-2018) from the Nephrology Department. The study was approved by the Ethics Committee.

The preferred measure of kidney function was the estimated glomerular filtration rate (eGFR). The eGFR was obtained using the 4-variable Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Equation:

$$\text{GFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{serum creatinine})^{-1.154} \times (\text{age})^{-0.203} \times 0.742 \text{ (if female).}$$

The patients included in our study were non-diabetic and have no personal history of otologic disease. Selection criteria are detailed in Table 1. This selection criteria eliminate probable confounding variables that might affect the audiological status, trying only to measure the effect of CKD.

The control group were patients with dysphonia from the Voice Unit of the Otolaryngology Department without history of otologic and renal disease or risk factors associated.

The case group and the control group audiological results were analyzed taking into consideration the mean of both ears (right and left). This mean was analyzed with the rest of variables but always having controls and cases as subjects not each ear as an independent observation.

The case group was compared with the control group paired by gender and age to establish differences between their audiological profiles, and to rule out gender and age as possible confounding variables. Moreover, in order to test the statistical significance of variable linked to disease in response variables, we estimated linear mixed models including as explanatory factors age and gender.

Audiologic Performance Testing

Normal middle ear status was confirmed. It was assessed by otoscopy by an experienced otologist.

The audiological profile included 4 tests: Pure Tone Audiometry (PTA), Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs), Distortion Products Otoacoustic Emissions (DPOAEs) and Auditory Brainstem Responses (ABRs).

Pure Tone Audiometry (PTA) was performed using a GSI 61 audiometer (Grason-Stadler Incorporated, Denmark) with Telephonics TDH-39 earphones. PTA thresholds were measured from 250 to 8000 Hz using the American Speech and Hearing Association guidelines.

Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) and Distortion Products Otoacoustic Emissions (DPOAEs) were obtained using the computer-based IL292 (software version 5, Otodynamics Ltd, Hatfield, UK).

TEOAEs were performed with clicks at 80dB sound pressure level (SPL). The global reproducibility and response level of the TEOAES were measured at 1, 1.5, 2, 3, and 4 KHz frequencies.

For DPOAEs two simultaneous pure-tone signals were presented to the ear at two different frequencies (f_1 and f_2 , where $f_2 > f_1$). The two stimuli were mixed acoustically and delivered to a probe, which was sealed with a foam tip into the external ear canal. The probe fitting check and the two-tone adjustments were performed before each measurement session. DPOAE data were collected using the DP-gram format. Recordings were obtained with a frequency ratio f_2/f_1 fixed at 1.22.

The Auditory Brainstem Responses (ABR) were recorded with four electrodes attached with adhesive and a conductive paste. The active electrode was placed on the top of the forehead, the ground electrode was placed below the active electrode in the low forehead and the two reference electrodes were placed on each mastoid process.

A double-channel recording was obtained with an Integrity V500 system (Vivosonic Inc, Toronto, Canada). The stimuli used consisted of clicks with a stimulus rate of 37.7/sec at 80 dB hearing level (nHL). If waves I, III, and V could not be discerned, a higher intensity (maximum of 90 dB nHL) was used. The analysis time was set at 10ms. Trials of at least 2,000 noise adjusted sweeps were performed to ensure reproducibility of the traces. The right and left ears were stimulated separately, and proper masking was applied to the ear not being tested.

Latencies of waves I, II, III, IV and V and interpeak latencies I-III, III-V and I-V were measured and recorded for statistical analysis.

A group of 51 (102 ears) healthy adult volunteers (except for dysphonia) audiotically normal and with no past medical history of kidney disease or hearing loss, selected on a case-matched basis for age and gender, served as the Control Group. PTA, TEOAEs, DPOAEs and ABR were performed with the same Audiological Protocol and in the same conditions.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences IBM SPSS version 25.0 and R Statistical Package v3.6. The following parameters were entered into statistical analysis: (1) Cases PTA thresholds and each frequency level versus Controls (2) Cases TEOAE global level and reproducibility and each frequency level and reproducibility versus Controls (3) Cases DPOAE levels and noise at Distortion Product gram (DP-gram) versus Controls (4) Cases ABR latencies and interpeak latencies versus Controls.

Numerical variables were summarized with means and standard deviations. In order to test differences linked to disease in response variables, we estimated linear mixed models including as explanatory factors age and gender. In these models both ears were also included as a within-subject effect. And p-values lower than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

In our study, 51 patients (102 ears) with chronic kidney disease were evaluated. The mean of the two ears in each patient was used for comparison.

The patients age range were from 18 to 60 years with a mean age of 44.51 ± 11.63 years. The 47.1% (24/51) were females while the 52.9% were males (27/51).

The principal etiology of chronic kidney disease (CKD) was chronic glomerulonephritis (37.25%) followed by obstructive nephropathy (29.41%). All the etiologies found in the study are described in Table 2.

The mean GFR was 55.07 ± 19.40 mL/min/1.73 m² having a CKD Grade 3 as the most prevalent renal failure stage.

If we defined hearing loss as having a mean auditory threshold >25 dB in the 500, 1000, 2000 and 4000KHz frequencies, the 23.6% of the patients have at least mild hearing loss. However, when analyzing the pattern of hearing loss in high frequencies by measuring a high frequency threshold (HFT), including the 4000, 6000 and 8000Hz frequencies, the incidence of hearing loss significantly increased from 23.6 to a 58.9%.

Moreover, the differences of mean Pure Tone Audiometry (PTA) in high frequency thresholds between patients and controls were found to be statistically significant: 25.29 ± 15.62 dB vs 13.90 ± 10.16 dB ($p < 0.001$) and especially at 8KHz frequency with a mean of 27.60 ± 17.80 dB vs 14.90 ± 13.89 dB ($p < 0.001$). The global PTA threshold and each PTA frequency mean value and standard deviation (SD) are detailed in Table 3 and Figure 1.

The Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) global level and reproducibility was inferior in the CKD group compared with the control group: 5.67 ± 4.87 dB vs 9.29 ± 3.48 dB and $73.95 \pm 25.87\%$ vs $87.91 \pm 9.37\%$ and this difference was more evident in high frequencies, especially at 4KHz with 2.48 ± 5.73 dB vs 9.44 ± 4.18 dB and $37.47 \pm 34.89\%$ vs $84.86 \pm 13.37\%$. The global TEOAEs level and reproducibility and each frequency level and reproducibility mean value and SD, are detailed in Table 4.

In the Distortion Product gram (DP-gram), the emission levels were greater than the noise floor throughout the testing frequencies in both patients and healthy subjects. The DPOAE amplitude levels of the patients were significantly lower than the DPOAE amplitude levels of the control group in the frequencies greater than 2KHz ($p < 0.001$). There was a remarkable decline in the DPOAE amplitudes in high frequencies, especially at 6KHz. The global DP-gram comparing cases and controls with the mean level and noise value of each frequency (f₂) is represented in Figure 2.

Auditory Brainstem Responses (ABR) revealed statistical significant results comparing patients and controls only in wave V absolute latency, and in the interpeak latency III-V and I-V. Differences in the absolute latency of V wave between groups were: cases 5.712 ± 0.255 ms vs controls 5.554 ± 0.135 ms ($p < 0.001$), in the interpeak latency III-V with less power: cases 1.921 ± 0.181 ms vs controls 1.829 ± 0.195 ms ($p = 0.014$), and in the interpeak latency I-V with a major difference: cases 4.150 ± 0.248 ms vs controls 4.002 ± 0.174 ms ($p = 0.001$). The global absolute latency of each wave (I, III and V) and the interpeak latencies (I-III, III-V and I-V) mean value and SD are shown in Table 5 and Figure 3.

Discussion and Conclusion

The prevalence of hearing loss measured with pure tone audiometry (PTA) in mid frequencies in our patients was 23.6%, which is below the international literature^{24,25,29-31}. This may be due to the exclusion of advanced chronic kidney disease in the study. However when considering a high frequency threshold (4-8KHz) the prevalence increased from 23.6% to 58.9% reaching the prevalence rates previously reported^{10,12,32}.

Otoacoustic emissions are thought to be a byproduct of the cochlear amplifier and their presence indicate outer hair cells normal function^{33,34}. Furthermore, it is now well established that OAEs are more sensitive to inner ear dysfunction than PTA or auditory brainstem responses (ABRs)^{19,26}.

In our study, the level and reproducibility of the Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) of the cases were significantly lower than the control group ($p < 0.001$), including certain patients with a PTA within normal range. This might be considered as an incipient auditory damage shown in the TEOAEs before it is clinically evident in the PTA.

In Distortion Products Otoacoustic Emissions (DPOAEs) the amplitude of our patients with CKD was significantly lower than that of the control group in the frequencies greater than 2KHz. Thus, our results indicate that in adult patients with CKD the ability of the cochlea to generate DPOAE appears to be lower to a similarly aged and gendered control group.

These findings are consistent with other reports in the literature. Renda et al²¹ in their study with patients between 6 and 18 years of age, divided into three groups: patients with CKD without treatment with hemodialysis, patients with hemodialysis and a control group. DPOAEs levels and signal-to-noise ratios were measured. Significantly lower DPOAEs levels and signal to noise ratio in all frequencies in both the hemodialysis and non-hemodialysis groups were observed when compared to the control group.

The auditory brainstem responses (ABRs) are a reliable instrument to demonstrate retrocochlear disease. Antonelli et al²⁷ found in their study that patients with CKD in hemodialysis had an enlargement in the interpeak latency I-III after controlling the age as a possible confusing variable. Aspris et al²⁸ indicated that wave V absolute latency and III-V and I-V interpeak latencies were significantly prolonged in patients with CKD in hemodialysis compared with a control group. They concluded that a possible damage in the ascending auditory pathway could be caused due to uremic neuropathy.

In our study, an enlargement in the V wave absolute latency and in the III-V and I-V interpeak latency in the ABRs was observed between groups. Although there were statistically significant differences, this findings were within normal range. A retrocochlear disease due to CKD could not be confirmed with this study and future researches are needed.

A high frequency sensorineural hearing loss in adult patients with CKD was demonstrated in this study. This association was confirmed after removing the possible effect of hereditary or congenital syndromes, ototoxic drug usage, noise exposure, and history of otologic disease.

Diabetes Mellitus (DM) was excluded as an important confusing variable. At the present time, DM is the most frequent cause of CKD and DM has been accepted as an independent risk factor for hearing loss¹⁻⁴. Moreover, we decide not to include patients with advanced CKD in hemodialysis because several studies, although it is controversial, have suggested that hemodialysis is a risk factor for the development of sensorineural hearing loss due to an osmotic disequilibrium^{24,35-38}. Therefore, we tried to measure only the effect of CKD with a complete audiological test battery which include the cochlea and the auditory ascending pathway.

Limitations of our study are a small case-group sample size due to the strict selection criteria applied, and that it is a cross-sectional study with a level of evidence inferior to any prospective or randomized-controlled trial. Despite the fact, we had a case-matched control group and the variables gender and age were statistically controlled, it should have been taken into consideration a reference for comparison as the international standard ISO 199039 for describing what is a normal hearing threshold for both genders at various ages.

In conclusion, there is an association between non-dialysis, non-diabetic chronic kidney disease adult patients and sensorineural hearing loss. The audiological profile of CKD patients show a significantly lower response in high frequencies of the pure tone audiometry and in the otoacoustic emissions level and reproducibility, having the cochlea as the main site of auditory damage. Further prospective and larger sample size studies are needed to confirm this association and audiological profile.

References

1. Mitchell P, Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Wang JJ, Boyages SC, et al. Relationship of type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabet Med*. 2009; 26(5):483-488.
2. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2003; 24(3):382-386.
3. Virtaniemi J, Laakso M, Kärjä J, Nuutinen J, Karjalainen S. Auditory brainstem latencies in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Otolaryngol*. 1993;14(6): 413-418.
4. Duck SW, Prazma J, Bennett PS, Pillsbury HC. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 1997;107(12):1596-605.
5. Sobh MA, El Koussi MM, Bakr MS. Value of otoacoustic emission in monitoring hearing acuity in chronic renal failure patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 1999;10(2):144-7.
6. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *Br Med J*. 1927;1(3454):504-506.
7. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2543-2556.
8. Cuna V, Battaglino G, Capelli I, Sala E, Donati G, Cianciolo G, La Manna G. Hypoacusia and Chronic Renal Dysfunction: New Etiopathogenetic Prospective. *Ther Apher Dial* 2015;19(2): 111-118.
9. Jakic M, Mihaljevic D, Zibar L, Kotromanovic Z, Roguljic H. Sensorineural hearing loss in hemodialysis patients. *Coll Antropol*. 2010; 34 (Suppl 1): 165-71.
10. Thodi C, Thodis E, Danielides V, Pasadakis P, Vargemzis V. Hearing in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3023-3030.
11. Quick CA, Fish A, Brown C. The relationship between cochlea and kidney. *Laryngoscope*. 1973;83(9):1469-1482.
12. Zeigelboim BS, Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. High frequency audiometry and chronic renal failure. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(2):245-8.

13. Pirodda A, Brandolini C, Ferri GG et al. Inner ear dysfunction of uncertain origin: a multidisciplinary approach could give something more. *Med Hypotheses* 2009;72(2):188–9.
14. Ksiazek A, Zaluska W. Sympathetic overactivity in uremia. *J Ren Nutr* 2008;18(1):118–21.
15. Borghi C, Modugno GC, Brandolini C et al. Is there a role for atrial peptides in the labyrinthine “disease”? *Med Hypotheses* 2006;66(6):1188–90
16. Mancini M, Dello Strologo L, Bianchi P, Tieri L, Rizzoni G. Sensorineural hearing loss in patients reaching chronic renal failure in childhood. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 38–40
17. Nikolopoulos TP, Kandiloros DC, Segas SV et al. Auditory function in young patients with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 1997; 22: 222–225
18. Samir M, Riad H, Mahgoub M, Awad Z, Kamal N. Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 87–90
19. Stavroulaki P, Nikolopoulos TP, Psarommatis I, Apostolopoulos N. Hearing evaluation with distortion-product otoacoustic emissions in young patients undergoing haemodialysis. *Clin Otolaryngol* 2001; 26(3): 235-242.
20. Orendorz-Fraczkowska K, Makulska I, Pospiech L, Zwolinska D. The influence of haemodialysis on hearing organ of children with chronic renal failure. *Otolaryngol Pol* 2002; 56: 597–602
21. Renda R, Renda L, Tarik Selcuk O, Eyigor H, Deniz Yilmaz M., Osma U. Cochlear sensitivity in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(12):2378-2383
22. Pagani C, Bazzi C, Arrigo C, Venturini C, D’Amico G. Evoked Potentials (VEPs and BAEPs) in a large cohort of short and long-term haemodialyzed patients. *Nephrol Dial Transpl* 1993; 8: 1124–1128
23. Kusakari J, Hara A, Takeyama M, Suzuki S, Igari T. The hearing of patients treated with hemodialysis: a long-term follow-up study. *Auris Nasus Larynx* 1992; 19: 105–113

24. Gatland D, Tucker B, Chalstrey S et al. Hearing loss in chronic renal failure-hearing threshold changes following haemodialysis. *J R Soc Med* 1991;84(10):587–9.
25. Meena RS, Aseri Y, Singh BK, Verma PC. Hearing Loss in Patients of Chronic Renal Failure: A Study of 100 Cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 64(4): 356-359.
26. Ozturan O, Lam S. The effect of hemodialysis on hearing using pure tone audiometry and distortion product otoacoustic emission. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60(6):306–313.
27. Antonelli AR, Bonfioli F, Garrubba V et al. Audiological findings in elderly patients with chronic renal failure. *Acta Otolaryngol Suppl* 1990;476:54–68.
28. Aspris A.K., Thodi CD, Balatsouras DS, Thodis E.D., Vargemezis V., Danielides V. Auditory Brainstem Responses in Patients under Treatment of Hemodialysis. *Renal Failure* 2008; 30(4): 383-390.
29. Vilayur E, Gopinath B, Harris DC, Burlutsky G, McMahon CM, Mitchell P. The association between reduced GFR and hearing loss: a cross-sectional population-based study. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(4):661–9.
30. Govender SM, Govender CD, Matthews G. Cochlear function in patients with chronic kidney disease. *S Afr J Commun Disord.* 2013;60:44–9
31. Seo YJ, Ko SB, Ha TH, Gong TH, Bong JP, Park DJ, Park SY. Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross-sectional study of Korean general population. *BMC Nephrol* 2015;16:154.
32. Morton LP, Reynolds L, Zent R, Rayner BL. Hearing thresholds in CAPD patients. *Adv Perit Dial.* 1992;8:150–2.
33. Liberman MC, Zuo J, Guinan JJ. Otoacoustic emissions without somatic motility: can stereocilia mechanics drive the mammalian cochlea? *J Acoust Soc Am.* 2004; 116 (3): 1649-1655.
34. Elliot SJ, Shera CA. The cochlea as a smart structure. *Smart Mater Struct* 2012; 21 (6): 064001

35. Lasisi OA, Salako BL, Kadiri S, Arije A, Oko-Jaja R, Ipadeola A, Olatoke F. Sudden sensorineural hearing loss and hemodialysis. *Ear Nose Throat J.* 2006; 85(12):819–21.
36. Lin C, Hsu HT, Lin YS, Weng SF. Increased risk of getting sudden sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Laryngoscope* 2013; 123(3): 767–73.
37. Wu RX, Chen CC, Wang CH, Chen HC. Intratympanic steroid injection for sudden sensorineural hearing loss in a patient on hemodialysis. *Hemodial Int* 2014; 18(1): 195–9.
38. Kang SM, Lim HW, Yu H. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in dialysis patients. *Ren Fail* 2018;40(1): 170-174.
39. ISO (1990). ISO 1999, Acoustics–Determination of Occupational Noise Exposure and Estimation of Noise-Induced Hearing Impairment (International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland).

Figure Legends

Figure 1. Representative Pure Tone Audiometry (PTA): Comparison between chronic kidney disease patients (Case Group) and Control Group. Each PTA Frequency Mean Value in decibels (dBs) is shown as well as Error Bars that represent the Standard Error of the Mean, so the inter subject variability is revealed.

Figure 2. Distortion Product Gram (DP-Gram): Comparison between chronic kidney disease patients (Case Group) and Control Group. Each Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAEs) Mean amplitude and Mean noise value in decibels (dBs) of each frequency (f_2) is represented.

Figure 3. Auditory Brainstem Responses (ABR). Comparison between chronic kidney disease patients (Case Group) and Control Group. **A:** The Mean of each Absolute Latency Wave: I, III and V in milliseconds (ms) are shown with error bars that represent the Standard Error of the Mean. **B:** The Mean of each Interpeak latencies: I-III, III-V and I-V in milliseconds (ms) is revealed with their error bars that represent the Standard Error of the Mean.

Figure 1

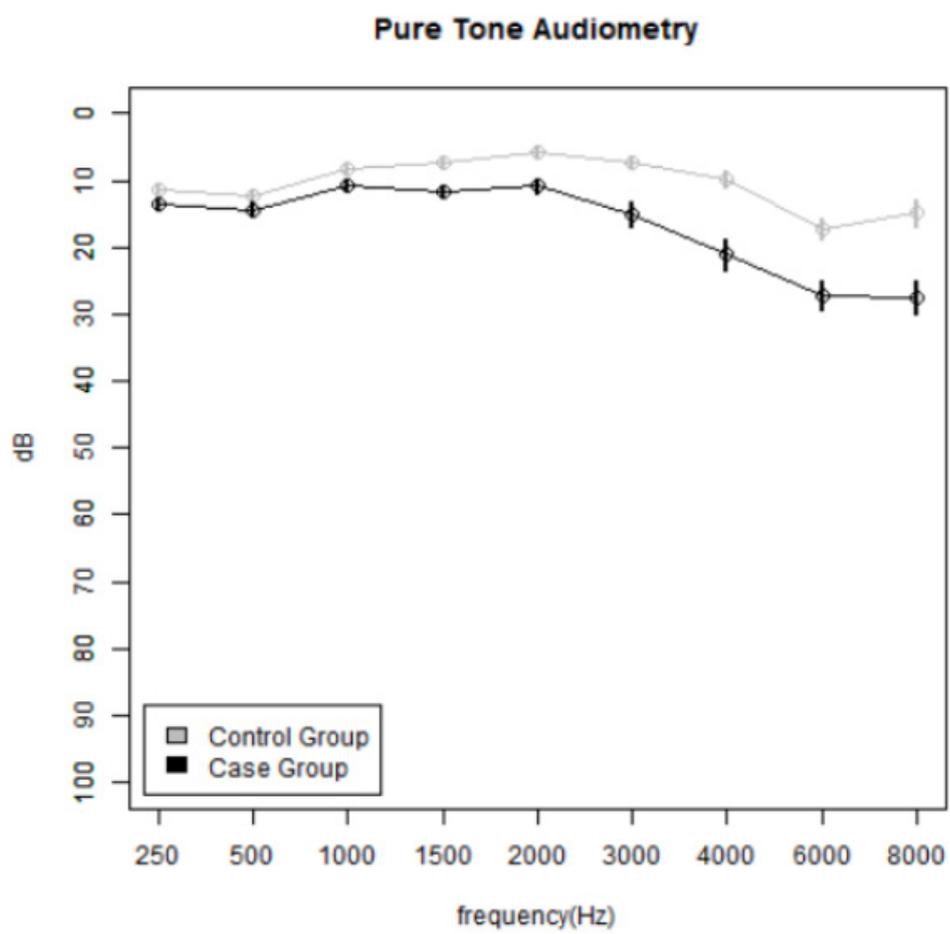
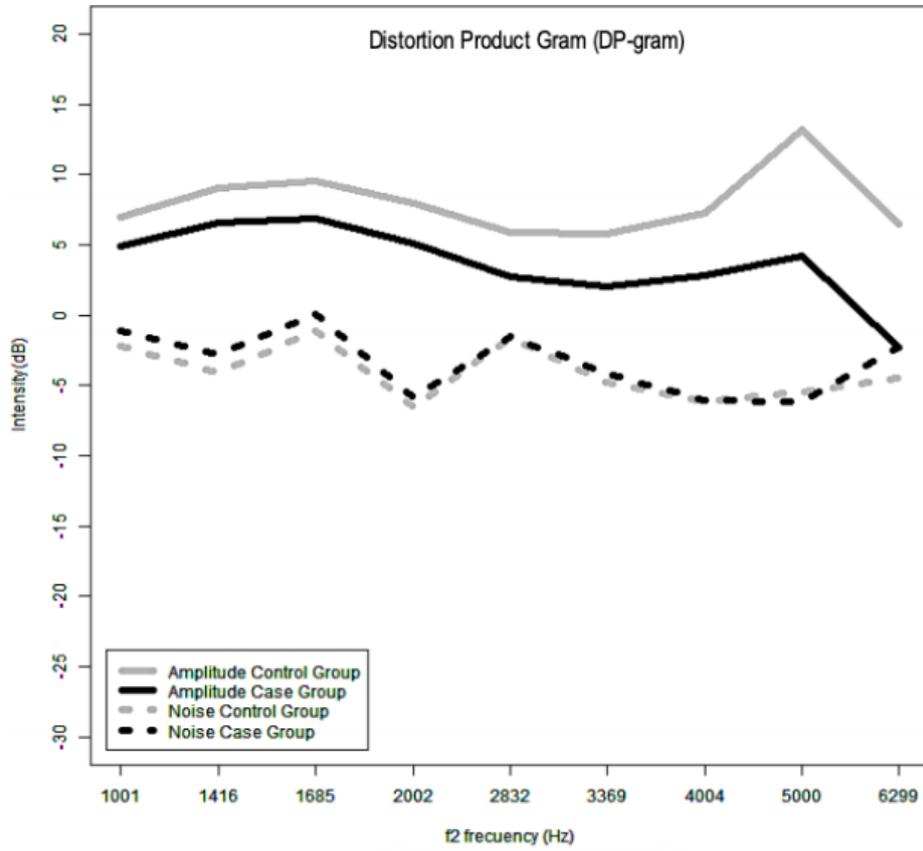


Figure 2



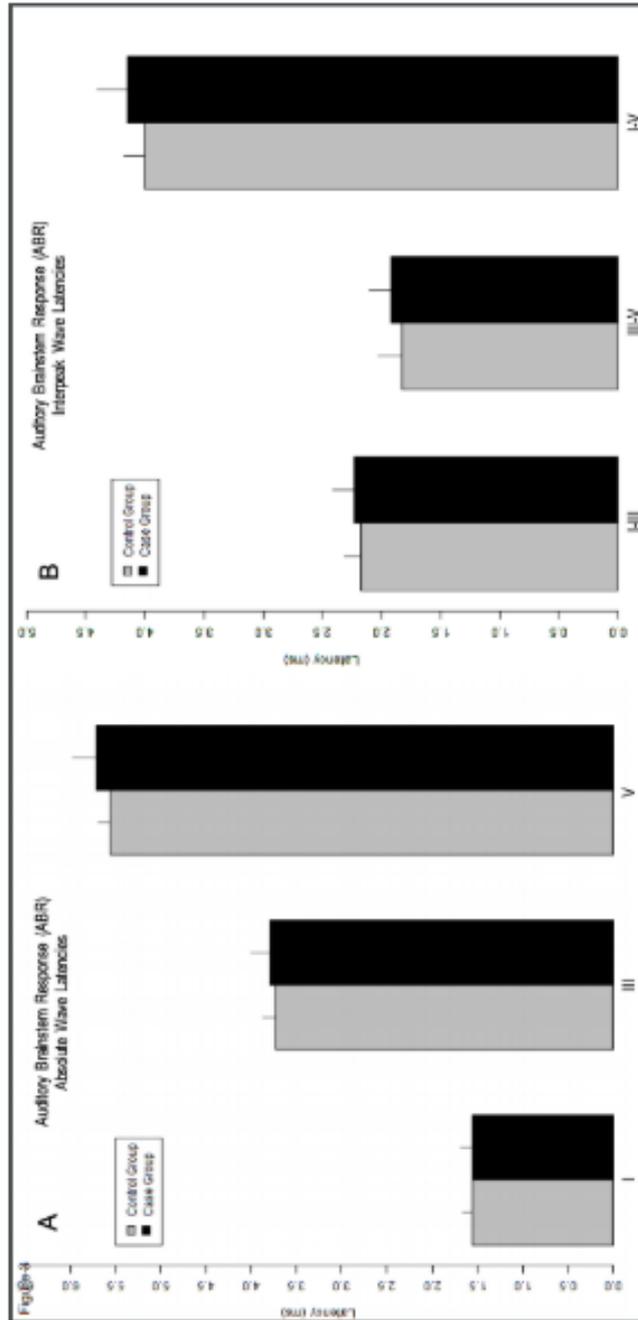


Figure 3

Table 1

Detailed Selection Criteria for this cross-sectional study searching for a correlation between chronic kidney disease and hearing loss in Non-dialysis adults patients.

| <i>Case Group Selection Criteria</i> |
|--|
| Adults aged between 18 and 60 years old |
| History of Chronic Kidney Disease Stage 2 to 4 |
| No Diabetes Mellitus |
| No otologic infection or disease |
| No family history of hearing loss |
| No ototoxic drug usage |
| No history of noise exposure |
| No smoking history |
| No history of otologic surgeries |
| No history of neurologic diseases associated with hearing loss: cerebrovascular accident, multiple sclerosis, Chiari malformations, etc. |

Table 2

Etiologies of Chronic Kidney Disease found in the study

| | <i>Number</i> | <i>Percentage</i> |
|--------------------------------|---------------|-------------------|
| Chronic Glomerulonephritis | 19 | 37.25% |
| Obstructive Nephropathy | 15 | 29.41% |
| Hepatorenal polycystic disease | 8 | 15.70% |
| Unknown origin | 6 | 11.76% |
| Interstitial Nephritis | 3 | 5.88% |
| <i>Total</i> | 51 | 100% |

Table 3

Pure-tone audiometry: comparison between chronic kidney disease (CKD) and control group.

| Frequency | CKD Group (n=102 ears) | | Control Group (n=102 ears) | | p-value |
|------------------|------------------------|-------|----------------------------|-------|---------|
| | Mean(dBs) | SD | Mean (dBs) | SD | |
| 250 Hz | 13.53 | 7.02 | 11.42 | 6.23 | 0.147 |
| 500 Hz | 14.36 | 7.48 | 12.40 | 5.72 | 0.198 |
| 1000 Hz | 10.83 | 6.98 | 8.14 | 5.19 | 0.042 |
| 1500 Hz | 11.62 | 6.80 | 7.45 | 5.67 | 0.002 |
| 2000 Hz | 10.83 | 8.10 | 5.78 | 5.01 | <0.001 |
| 3000 Hz | 15.05 | 12.92 | 7.25 | 6.81 | <0.001 |
| 4000 Hz | 21.13 | 16.59 | 9.85 | 8.95 | <0.001 |
| 6000 Hz | 27.16 | 15.99 | 17.20 | 11.04 | <0.001 |
| 8000 Hz | 27.60 | 17.80 | 14.90 | 13.89 | <0.001 |
| HFT ^a | 25.29 | 15.62 | 13.90 | 10.16 | <0.001 |

^aHFT (High Frequency Threshold): includes 4000, 6000, and 8000 Hz frequencies.

Table 4

Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) Levels (dB) and Reproducibility (%): comparison between chronic kidney disease (CKD) and control group.

| Frequency | CKD Group (n=102 ears) | | Control Group (n=102 ears) | | p-value |
|--------------------------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|---------|
| | TEOAEs Levels (dB) | | TEOAEs Levels (dB) | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| 1000Hz | 10.12 | 6.27 | 11.75 | 5.30 | 0.185 |
| 1500Hz | 11.74 | 6.42 | 14.93 | 5.16 | 0.010 |
| 2000Hz | 7.91 | 6.54 | 12.01 | 4.68 | <0.001 |
| 3000Hz | 5.91 | 6.83 | 12.49 | 4.13 | <0.001 |
| 4000Hz | 2.48 | 5.73 | 9.44 | 4.18 | <0.001 |
| GlobalLevel ^a | 5.67 | 4.87 | 9.29 | 3.48 | <0.001 |
| | TEOAEs Reproducibility (%) | | TEOAEs Reproducibility (%) | | |
| 1000Hz | 79.11 | 24.96 | 85.64 | 22.09 | 0.193 |
| 1500Hz | 85.06 | 20.04 | 93.09 | 9.82 | 0.018 |
| 2000Hz | 74.25 | 25.09 | 88.69 | 14.93 | 0.001 |
| 3000Hz | 60.64 | 33.45 | 91.50 | 9.07 | <0.001 |
| 4000Hz | 37.47 | 34.89 | 84.86 | 13.37 | <0.001 |
| GlobalRepro ^b | 73.95 | 25.87 | 87.91 | 9.37 | 0.001 |

^aGlobal TEOAEs Level (dB): includes 1000, 1500, 2000, 3000 and 4000Hz frequencies.

^bGlobal TEOAEs Reproducibility(%): includes 1000, 1500, 2000, 3000 and 4000Hz frequencies

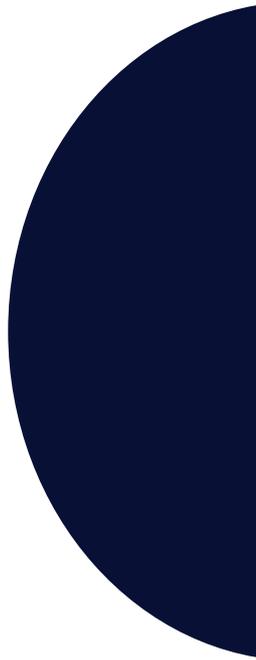
Table 5

Auditory Brainstem Responses (ABR) wave latency (ms) and interpeak latency (ms): comparison between chronic kidney disease (CKD) and control group.

| Wave Latency | CKD Group (n=102 ears) | | Control Group (n=102 ears) | | p-value |
|-------------------|------------------------|-------|----------------------------|-------|---------|
| | ABR (ms) | | ABR (ms) | | |
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| I | 1.555 | 0.126 | 1.553 | 0.111 | 0.845 |
| III | 3.791 | 0.212 | 3.726 | 0.146 | 0.125 |
| V | 5.712 | 0.255 | 5.554 | 0.135 | <0.001 |
| Interpeak Latency | ABR (ms) | | ABR (ms) | | |
| I-III | 2.225 | 0.190 | 2.173 | 0.137 | 0.158 |
| III-V | 1.921 | 0.181 | 1.829 | 0.195 | 0.014 |
| I-V | 4.150 | 0.248 | 4.002 | 0.174 | 0.001 |

12

BIBLIOGRAFÍA



Bibliografía

1. Cullen JR, Cinnamond MJ, Belfast N., Hearing loss in diabetics. *J Laryngol Otol* 1993;107:179-82.
2. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003; 24:382-6.
3. Johnson DW, Mathog RH. Hearing function and chronic renal failure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 43-9.
4. Bazzi C, Venturini C, Pagani C, et al. Hearing loss in short and long term hemodialyzed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:1865-8.
5. Ozturan O, Lam S. The effect of hemodialysis on hearing using pure-tone audiometry and distortion-product otoacoustic emissions. *J Otorhinolaryngol* 1998;60: 306-13.
6. Pandey S., Gore G., Valame D. et al. Audiometric Profile in Patients with Chronic Renal Failure. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 40(2): 131-6.
7. Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, et al. Hearing loss and risk of dementia in later life. *Maturitas* 2018; 112:1-11
8. Akinpelu O, Mujica-Mota M, Daniel SJ. Is type 2 diabetes mellitus associated with alterations in hearing? A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2014; 124 (3):767-76.
9. Teng ZP, Tian R, Xing FL, et al. An association of type 1 diabetes mellitus with auditory dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2017; 127 (7): 1689-1697.
10. Lin BM, Curhan SG, Wang M, et al. Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Hearing Loss. *Am J Med.* 2016; 129(4): 416-422.
11. Przewozny T, Gojska-Grymajlo A, Kwarciany M, et al. Hypertension and cochlear hearing loss. *Blood Press.* 2015; 24(4): 199-205.

12. Kim SY, Lim JS, Sim S, et al. Sudden Sensorineural Hearing Loss predicts Ischemic Stroke: A Longitudinal Follow Up Study. *Otol Neurotol*. 2018; 39(8): 964-969.
13. Perez Villa J, Perez Villa FC, Morello A, et al. Neurosensory hearing loss associated with ischemic heart disease. Features and prognostic values. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1995; 46(3): 165-70.
14. Wan JY, Cataby C, Liem A, et al. Evidence for gene-smoking interactions for hearing loss and deafness in Japanese American families. *Hear Res* 2020; 1.
15. Chang SL, Hsieh CC, Tseng KS, et al. Hypercholesterolemia is correlated with an increased risk of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a historical prospective cohort study. *Ear Hear*. 2014; 35(2): 256-61.
16. Engdahl B, Aarhus L, Lie A, et al. Cardiovascular risk factors and hearing loss: The HUNT study. *Int J Audiol* 2015; 54(12):958-66.
17. Lin YWV, Black SE. Linking Deafness and Dementia: Challenges and Opportunities. *Otol Neurotol* 2017;38:e237-239.
18. Alport AC. Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Br Med J*. 1927;1(3454): 504-506.
19. Hudson BG, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, et al. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2543-2556.
20. Cuna V, Battaglino G, Capelli I, et al. Hypoacusia and Chronic Renal Dysfunction: New Etiopathogenic Prospective. *Ther Apher Dial* 2015; 19(2): 111-118.
21. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group, KDIGO clinical practice guideline for evaluation and management of chronic kidney disease, *Kidney Int. Suppl.* 3 2013; 5-14.
22. Mathers CD, Vos T, Lopez AD, et al. (ed.) 2001. National Burden of Disease Studies: A Practical Guide. Edition 2.0. Global Program on Evidence for Health Policy. Geneva: World Health Organization.
23. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389: 1238-52

24. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241:F85.
25. Wesson L. *Physiology of the Human Kidney*, Grune & Stratton, New York 1969 p.96.
26. The Renal Association. UK guidelines of the management of chronic kidney disease. 2005.
27. Jakic M, Mihaljevic D, Zibar L, et al. Sensorineural hearing loss in hemodialysis patients. *Coll Antropol*. 2010; 34 (Suppl 1): 165–71.
28. Thodi C, Thodis E, Danielides V, et al. Hearing in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3023-3030.
29. Joon Seo Y, Baek Ko S, Hyung Ha T, et al. Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross-sectional study of the Korean general population. *BMC Nephrology*. 2015; 16:154.
30. Quick CA, Fish A, Brown C. The relationship between cochlea and kidney. *Laryngoscope*. 1973;83(9):1469-1482.
31. Vilayur E., Gopinath B., Harris D.C., et al. The association between reduced GFR and Hearing Loss: A Cross-sectional Population-Based Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(4):661-9.
32. Canis M, Bertlich M: Cochlear Capillary Pericytes. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1122:115-123
33. Neng L, Zhang F, Kachelmeier A, Shi X. Endothelial cell, pericyte, and perivascular resident macrophage-type melanocyte interactions regulate cochlear intrastrial fluidblood barrier permeability. *J Assoc Res Otolaryngol* 2013;14:175–85.
34. Morrill S., He DZZ, Apoptosis in inner ear sensory hair cells. *Journal of Otology*. 2017; 12: 151-164.
35. Mescher AL. *Junqueira's Basic Histology*. 14th Edition. McGraw-Hill Education. 2016.
36. Wangemann P. K⁺ cycling and the endocochlear potential. *Hear Res* 2002; 165:1–9.
37. Ferrary E, Bernard C, Friedlander G, Sterkers O, Amiel C. Antidiuretic hormone stimulation of adenylate cyclase in semicircular canal epithelium. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248:275–8.

38. Couloigner V, Berrebi D, Teixeira M et al. Aquaporin-2 in the human endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol* 2004;124:449–53.
39. Chen J, Nathans J. Estrogen-related receptor beta/NR3B2 controls epithelial cell fate and endolymph production by the stria vascularis. *Dev Cell* 2007;13:325–37.
40. Shi X, Han W, Yamamoto H et al. The cochlear pericytes. *Microcirculation* 2008;15:515–29.
41. Lin SL, Chang FC, Schrimpf C et al. Targeting endothelium pericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am J Pathol* 2011;178:911–23.
42. Armulik A, Genove G, Mae M et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010;468:557–61.
43. Reiser J, Sever S. Podocyte biology and pathogenesis of kidney disease. *Annu Rev Med* 2013;64:357–66.
44. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. Role of TGF- β in chronic kidney disease: an integration of tubular, glomerular and vascular effects. *Cell Tissue Res* 2012;347:141–54.
45. Henique C, Tharaux PL. Targeting signaling pathways in glomerular diseases. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21: 417–27.
46. Jefferson JA, Nelson PJ, Najafian B et al. Podocyte disorders: Core Curriculum. 2011. *Am J Kidney Dis* 2011;58:666–77.
47. Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F947–56.
48. Quaranta N, Ramunni A, Brescia P et al. Soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble vascular cell adhesion molecule 1 in sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2008;29:470–4.
49. Vaccaro F, Mulè G, Cottone S. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch Med Res* 2007;38:534–8.
50. Mannini L, Cecchi E, Fatini C. Clinical haemorheology and microcirculation. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43:144–55.

51. Annuk M, Zilmer M, Fellström B. Endothelium-dependent vasodilation and oxidative stress in chronic renal failure: impact on cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl* 2003;84:S50-3
52. AEDA. Normalización de las pruebas audiológicas (I): La audiometría tonal liminar. *Auditio: Revista electrónica de audiología*. 15 de febrero de 2002, vol. 1 (2), 16-19.
53. Recomendación del BIAP 02/1. Bureau International d'Audiophonologie. Lisboa 1997.
54. Gómez, J. Pruebas clínicas de la audición. En: *Audiología. Técnicas de exploración. Hipoacusias neurosensoriales*. Barcelona: Ars Médica, 2003, pp. 1-16.
55. Manrique Rodríguez M, Marco Algara J. *Audiología. Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Otorrinolaringología*. CYAN. Proyectos Editoriales. 2014.
56. Probst R, Lonsbury-Martin BL, Martín G K, Coats AC. Otoacoustic emissions in ears with hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1987; 8: 73-81.
57. Marco J, Morant A, Platero A, Morera C, Martínez P. Exploración funcional de la cóclea. *Suplementos de actualización en ORL*. 2005; 1: 12-19.
58. Sang, W. Y.; Sh-Nae, P.; Byung, D. S. Effect of middle ear effusion on otoacoustic emissions. *The journal of Laryngology & Otology* 2002; 116:794-799.
59. Glatcke TJ, Robinette MS. *Otoacoustic Emissions, Clinical Applications*. 2nd Ed, Thieme Publishers, 2002
60. Morant A, Orts M, García J et al. Neuropatía auditiva en lactantes. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000; 51, 6:530-534.
61. Sisto R, Cerini L, Gatto MP et al. Otoacoustic emission sensitivity to exposure to styrene and noise. *J Acoust Soc Am*. 2013;134 (5):3739-3748. Doi
62. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J et al. Evoked otoacoustic emissions. An approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 31; 59 (1): 47-57.
63. Morant A, Mata J, Orts M, et al. Aplicación de los productos de distorsión acústica en la patología del ruido. *Anales ORL Iber-amer* 2000; XXVII, 4: 341-352. 2000.

64. Lonsbury-Martin BL, Harris FP, Hawkins MD, et al. Distortion-Product emissions in humans: I. Basic properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99 (Suppl), 147: 3-13.
65. Hall III JW. Manufacturers' form. En: Hall III JW ed: *Handbook of otoacoustic emissions*. Singular Publishing Group ed. San Diego. 2000. 271-388.
66. Lonsbury-Martin BL, Martin, GK The clinical utility of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear and hearing* 1990; 11, 2: 144-154.
67. Marco J, Morant A, Caballero J et al. Distortion product otoacoustic emissions in healthy newborns. *Normative. Acta Otolaryngol* 1995; 115: 187-189.
68. Gorga MP, Norton SJ, Slinger YS. Identification of neonatal hearing impairment: Distortion Product Otoacoustic Emissions during the perinatal period. *Hear & Hearing* 2000; 21, 5: 400-424.
69. Parthasarathy TK, Klostermann B. Similarities and differences in distortion-product otoacoustic emissions among four FDA-approved devices. *J Am Acad Audiol* 2001; 12, 8: 397-405.
70. Norton SJ, Gorga MP, Widen JE et al. Identification of neonatal hearing impairment: evaluation Transient Evoked Otoacoustic Emission, Distortion Product Otoacoustic Emission and auditory Brain Stem Response test performance. *Hear & Hearing* 2000; 21,5: 508-528.
71. Meinke DK, Clavier OH, Norris J et al. Distortion product emission level maps from normal and noise-damaged cochleae. *Noise Health* 2013; 15 (66): 315-325.
72. Orts M, Morant A, García FJ et al. Monitorización de la ototoxicidad por fármacos con Productos de distorsión. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000; 51, 5: 387-395.
73. Trinidad G, Trinidad G, De la Cruz E. Potenciales evocados auditivos. *An Pediatr Contin* 2008; 6: 296-301.
74. Plourde G. Auditory evoked potentials. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006; 20: 129-139.
75. Supp GG, Higgen FL, Hipp JF, et al. Mid-Latency Auditory Evoked Potentials differentially predict sedation and drug level under opioid and hypnotic agents. *Front Pharmacol.* 2018; 9:1427.

76. Sanjuan Juaristi JS, Sanjuan Martínez-Conde M. Latencia de los microfónicos cocleares. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2014; 65 (4): 231-236.
77. Durrant, J. D.; Ferraro, J. A. Analog model of human click-elicited SP and effects of high-pass filtering. *Ear Hear.* 1991; 12 (2): 144-148.
78. Hall JW. Overview of Auditory Neurophysiology. En: Hall JW, ed. *New handbook of auditory evoked responses.* Boston: Pearson, 2007; 1-34.
79. Musiek F, Shinn J, Jirsa R. The auditory brainstem response in auditory nerve and brainstem dysfunction. En: Eggermont J, Don M, eds. *Auditory evoked potentials: basic principles and clinical application.* Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 291-312.
80. Pratt S, Lightfoot G. Physiological mechanisms underlying MLRs and cortical EPs. En: Tremblay K, Burkard R, eds. *Translational perspectives in auditory neuroscience: Hearing across the life span-assessment and disorders.* San Diego, CA: Plural Pub, 2012; 243-82.
81. Carrasco L, Pavez E, Délano PH. Potencial de disparidad. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2008; 68(2): 185-92.
82. Hall JW. P300 Response. En: Hall JW, ed. *New handbook of auditory evoked responses.* Boston: Pearson; 2007; 518-47.
83. Burkard R, Don M. Introduction to Auditory Evoked Potentials. En: *Handbook of Clinical Audiology.* Katz J, Chasin M, English K, Hood LJ, Tillery KL. Seventh Edition. USA. Wolters Kluwer Health. 2015: 187-205.
84. Sánchez Malmierca M, Merchán Cifuentes MA. Estructura y función del cerebro auditivo. En: *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.* Suárez C, Gil-Carcedo LM, Marco J et al. 2ª ed. Madrid: Editorial Panamericana, 2007: 969-996.
85. Gil-Loyzaga, P. Estructura y función de la corteza auditiva. Bases de la vía auditiva ascendente. En: *Tratado de audiolología.* Salesa E, Perelló E, Bonavida A. (eds.). Elsevier España, 2005, pp: 23-38.
86. Felten D.L., O'Banion M., Maida M.S., in *Netter's Atlas of Neuroscience.* Third Edition. Elsevier. 2016.

87. Henkel C.K. in *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. Fifth Edition. Elsevier. 2018.
88. Hall JW, III. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Allyn and Bacon Publishers, 1992
89. Selters W, Brackmann D. Acoustic tumors detection with brainstem electric response audiometry. *Arch Otolaryngol.*, 1977; 103: 181-187.
90. Eggermont JJ, Don M, Brackmann DE. Electrocochleography and auditory brainstem electric responses in patients with pontine angle tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980; 75: 1-19.
91. Fidan V, Binici DN, Borazan A. The prevalence of hearing loss in dialysis patients. *Acta Acust United Ac* 2012;98:800-3.
92. Meena RS, Aseri Y, Singh BK et al. Hearing loss in patients of chronic renal failure: a study of 100 cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;64:356-9.
93. Johnson DW, Wathen RL, Mathog RH. Effects of hemodialysis on hearing threshold. *ORL J Oto Rhino Lary* 1976; 38: 129-139.
94. Samir M, Riad H, Mahgoub M, et al. Transient otoacoustic emissions in children with chronic renal failure. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 87-90.
95. Renda R, Renda L, Tarik Selcuk O, et al. Cochlear sensitivity in children with chronic kidney disease and end-stage renal disease undergoing hemodialysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79: 2378-2383.
96. Antonelli AR, Bonfioli F, Garrubba V, et al. Audiological findings in elderly patients with chronic renal failure. *Acta Otolaryngol Suppl* 1990;476:54-68.
97. Aspris AK, Thodi CD, Balatsouras DS, et al. Auditory brainstem responses in patients under treatment of hemodialysis. *Ren Fail* 2008;30:383-90
98. Mitchell P, Gopinath B, McMahan CM, et al. Relationship of type 2 diabetes to the prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabet Med* 2009;26:483-8.

99. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H. The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24:382-6
100. Virtaniemi J, Laakso M, Karja J, et al. Auditory brainstem latencies in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Otolaryngol* 1993;14:413-8.
101. Duck SW, Prazma J, Bennett PS, et al. Interaction between hypertension and diabetes mellitus in the pathogenesis of sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1997;107:1596-605.
102. Gatland D, Tucker B, Chalstrey S, et al. Hearing loss in chronic renal failure-hearing threshold changes following haemodialysis. *J R Soc Med* 1991;84:587-9.
103. Lasisi OA, Salako BL, Kadiri S, et al. Sudden sensorineural hearing loss and hemodialysis. *Ear Nose Throat J* 2006;85:819-21.
104. Lin C, Hsu HT, Lin YS, et al. Increased risk of getting sudden sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Laryngoscope* 2013;123:767-73.
105. Wu RX, Chen CC, Wang CH et al. Intratympanic steroid injection for sudden sensorineural hearing loss in a patient on hemodialysis. *Hemodial Int* 2014;18:195-9.
106. Kang SM, Lim HW, Yu H. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in dialysis patients. *Ren Fail* 2018;40:170-4.
107. Jennings CR, Jones NS. Presbycusis. *J Laryngol Otol*. 2001; 115(3):171-8.
108. Meena RS, Aseri Y, Singh BK, et al. Hearing loss in patients of chronic renal failure: a study of 100 cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;64:356-9.
109. Vilayur E, Gopinath B, Harris DC, et al. The association between reduced GFR and hearing loss: a cross-sectional population-based study. *Am J Kidney Dis* 2010;56:661-9.
110. Govender SM, Govender CD, Matthews G. Cochlear function in patients with chronic kidney disease. *S Afr J Commun Disord* 2013;60:44-9.

-
111. Seo YJ, Ko SB, Ha TH, et al. Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross-sectional study of Korean general population. *BMC Nephrol* 2015;16:154.
 112. Zeigelboim BS, Mangabeira-Albernaz PL, Fukuda Y. High frequency audiometry and chronic renal failure. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:245–8.
 113. Morton LP, Reynolds L, Zent R, et al. Hearing thresholds in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1992;8:150–2.
 114. Liberman MC, Zuo J, Guinan JJ. Otoacoustic emissions without somatic motility: can stereocilia mechanics drive the mammalian cochlea? *J Acoust Soc Am* 2004;116:1649–55.
 115. Elliot SJ, Shera CA. The cochlea as a smart structure. *Smart Mater Struct* 2012;21:64001.
 116. ISO (1990). ISO 1999, Acoustics–Determination of Occupational Noise Exposure and Estimation of Noise-Induced Hearing Impairment (International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland).