



Universidad de Valladolid

TERAPIA REGENERATIVA EN
HIPOACUSIA
NEUROSENSORIAL

TRABAJO FIN DE GRADO 2020-2021

AUTORA: Mónica Vegas Reynolds

TUTORA: Verónica García Díaz

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
1. AUDICIÓN E HIPOACUSIA	4
2. HIPOACUSIA EN LOGOPEDIA	11
3. CÉLULAS MADRE.....	11
4. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (MSC).....	13
5. MEDICINA REGENERATIVA Y TERAPIA CELULAR	14
6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS MADRE	15
OBJETIVOS	17
METODOLOGÍA	18
RESULTADOS	19
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

RESUMEN

Según la Organización Mundial de la Salud, la hipoacusia afecta a más de 400 millones de personas en el mundo. Actualmente, el tratamiento para la hipoacusia neurosensorial se basa en la colocación de audífonos e implantes cocleares con una rehabilitación logopédica posterior para recuperar la audición funcional. El campo de la medicina regenerativa plantea distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial entre las que se encuentra la Terapia Celular. En este trabajo se analizan los avances, retos y perspectivas futuras de la Terapia Celular con células madre mesenquimales de tejido adulto como tratamiento para la regeneración de los tejidos dañados del oído interno.

PALABRAS CLAVE: oído interno, hipoacusia neurosensorial, rehabilitación, terapia celular.

ABSTRACT

According to the World Health Organization, hearing loss affects more than 400 million people in the world. Currently, the treatment for sensorineural hearing loss is based on the use of hearing aids and cochlear implants with subsequent speech therapy to regain functional hearing. The field of regenerative medicine raises different therapeutic options for the treatment of sensorineural hearing loss, including Cell Therapy. This work analyzes the advances, challenges and future perspectives of Cell Therapy with mesenchymal stem cells of adult tissue as a treatment for the regeneration of damaged tissues of the inner ear.

KEY WORDS: inner ear, sensorineural hearing loss, rehabilitation, cell therapy.

INTRODUCCIÓN

1. AUDICIÓN E HIPOACUSIA

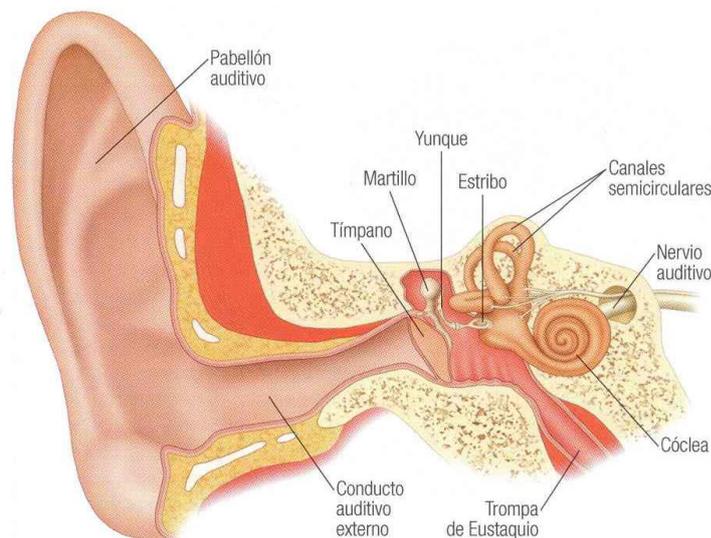
- Recuerdo anatómico y fisiológico de la audición

Según Silverthorn¹, la audición se explica de la siguiente manera:

El oído es un órgano de los sentidos especializado en dos funciones distintas: audición y equilibrio. Se puede dividir en oído externo, medio e interno (Figura 1). El complejo vestibular del oído interno es el sensor primario del equilibrio, el resto del oído está encargado de la audición.

El oído externo está formado por el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, al final del cual se encuentra la membrana timpánica o tímpano. La membrana timpánica separa el oído externo del oído medio, una cavidad llena de aire que se conecta con la faringe por medio de la trompa de Eustaquio. La cadena osicular del oído medio formada por tres huesecillos (martillo, yunque y estribo) conduce el sonido del oído externo al oído interno.

Figura 1. Anatomía del oído



Extraído de: <https://www.audiotek.es/funciones-y-partes-del-oido>

El oído interno está formado por el aparato vestibular con los conductos semicirculares en el transductor sensitivo del sentido del equilibrio y por la cóclea que contiene los receptores para la audición. Dos discos membranosos, la ventana oval (en la que se inserta el estribo) y

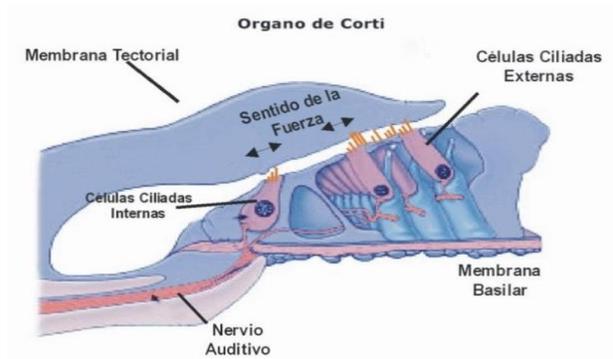
la ventana redonda, separan la cóclea llena de líquido del oído medio lleno de aire. Las ramas del nervio craneal VIII o nervio vestibulococlear, conectan el oído interno con el encéfalo.

El sonido es la interpretación de la frecuencia, la amplitud y la duración de las ondas sonoras que llegan hasta el encéfalo a través del oído. El encéfalo traduce la frecuencia de las ondas sonoras en un tono de un sonido. La frecuencia de la onda de sonido se mide en ondas por segundo o hertzios (Hz). El oído humano promedio puede oír sonidos con una frecuencia mayor de 20 Hz y menor de 20.000 Hz. La intensidad de una onda sonora depende de la altura de la onda o amplitud y se mide en decibelios (dB).

Las ondas sonoras que impactan en el oído externo se dirigen a lo largo del conducto auditivo hasta que alcanzan la membrana timpánica e inducen su vibración. Las vibraciones de la membrana timpánica se transfieren al martillo, el yunque y el estribo donde se amplifica esta vibración. Las vibraciones que llegan a la ventana oval transmitidas por el estribo crean ondas en los conductos llenos de líquido (linfa) de la cóclea. A medida que las ondas se desplazan a través de la cóclea, impulsan las membranas de las células pilosas provocando la apertura o cierre de los canales iónicos y generando señales eléctricas. Dichas señales provocan la liberación de neurotransmisores que al unirse a las neuronas auditivas primarias inician potenciales de acción que envían información codificada acerca del sonido a través de la rama coclear del nervio vestibulococlear al encéfalo.

La cóclea está compuesta por tres conductos paralelos llenos de líquido: el conducto vestibular o rampa vestibular, el conducto coclear central o rampa media y el conducto timpánico o rampa timpánica. El líquido presente en los conductos vestibular y timpánico se conoce como perilinfa (contiene un bajo contenido en potasio), mientras que el conducto coclear contiene endolinfa (alto contenido en potasio). En este conducto coclear se encuentra el órgano de Corti, compuesto por cuatro hileras de receptores en las células pilosas y células de soporte. La membrana basilar y la membrana tectoria, entre las que se localiza el órgano de Corti (Figura 2), se mueven en respuesta a las ondas de líquido que atraviesan el conducto vestibular creando oscilaciones descendentes que generan el movimiento de las células pilosas. En la superficie apical de estas células receptoras no nerviosas se encuentran los estereocilios dispuestos en forma de "V" y en alturas ascendentes.

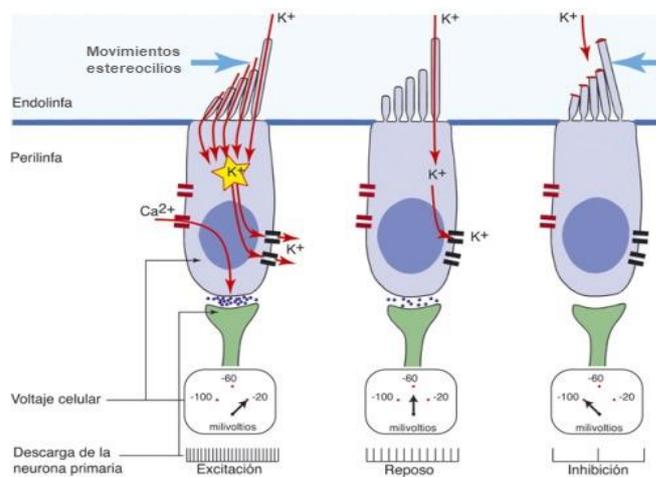
Figura 2. Órgano de Corti



Extraído y modificado de: <https://audioconsulta.com/anatomia-oido>

Cuando las células pilosas se mueven en respuesta a la vibración generada por las ondas sonoras, sus estereocilios se flexionan en dirección al estereocilio de mayor longitud o cinetocilio y este movimiento genera la apertura de canales de potasio, lo que provoca la entrada de potasio al interior de la célula que se despolariza, generando un aumento de la frecuencia de potenciales de acción en la neurona sensitiva asociada. Si por el contrario las células pilosas se flexionan en la dirección opuesta, hacia el estereocilio de menor altura, los canales iónicos de potasio se cierran, la célula se hiperpolariza y la señal de la neurona sensitiva disminuye. Cuando las células pilosas y los cilios se encuentran en posición neutra (sin movimiento), alrededor del 10% de los canales iónicos de potasio están abiertos y la neurona sensitiva envía una señal tónica (Figura 3). En consecuencia, el patrón vibratorio de las ondas que llegan hasta el oído interno se convierte en un patrón de potenciales de acción que se dirigen al sistema nervioso central.

Figura 3. Movimientos de las células ciliadas



Extraído y modificado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1632347516796834>

El sistema auditivo procesa las ondas sonoras para que puedan ser discriminadas de acuerdo con su localización, su tono y su intensidad. La disposición tonotópica de la membrana basilar en la cóclea permite identificar la frecuencia de las ondas ya que las de alta frecuencia (tonos agudos) realizan un desplazamiento máximo de la membrana basilar cerca de la ventana oval y, en consecuencia, no se transmiten muy lejos a lo largo de la cóclea. En cambio, las ondas de baja frecuencia (tonos graves) viajan a lo largo de la membrana basilar y provocan su máximo desplazamiento cerca del extremo distal flexible.

- Concepto y definición de hipoacusia

De manera general la hipoacusia se define como la disminución de la capacidad auditiva por alteración en alguna parte de la vía auditiva desde el pabellón auricular hasta la corteza auditiva. Los distintos grados de hipoacusia se definen en función de las frecuencias conversacionales que escuche el paciente y la intensidad sonora con la que puede escuchar dichas frecuencias².

La hipoacusia es una discapacidad crónica que afecta alrededor del 5% de la población mundial. Se considera hipoacusia cuando el promedio tonal puro auditivo excede los 20 decibelios (dB) para cada oído. Por pérdida de audición discapacitante se entiende una pérdida de audición superior a 40 dB en el oído con mejor audición en los adultos y superior a 30 dB para los niños³.

La importancia de la hipoacusia no se relaciona tanto con el porcentaje de pérdida auditiva numérica derivado de los valores de los umbrales audiométricos sino con la capacidad de discriminación auditiva, es decir, con el grado de comprensión del lenguaje oral. En función de ello, se establecen los siguientes niveles funcionales de audición⁴:

- Audición normal: definida como la capacidad de poder discriminar y reproducir cualquier sonido del habla y cualquier combinación de sonidos independientemente de su significado⁴.
- Audición funcional: es la capacidad de poder reconocer y entender mensajes verbales previamente conocidos, sobre todo si se dispone de algún tipo de información antes de escuchar⁴.
- Audición residual: la persona no es capaz de discriminar un mensaje verbal tan solo por audición, sino que la comprensión se apoya en la vía visual⁴.

Actualmente, el objetivo de una buena rehabilitación auditiva es conseguir que todas las personas sordas puedan alcanzar una audición funcional. En la tabla 1 se relacionan los umbrales auditivos con el nivel previsible de audición con prótesis auditiva y rehabilitación logopédica⁴.

Tabla 1. Análisis de umbrales auditivos sin y con prótesis (previsibles)

Umbrales auditivos sin prótesis (dB)	Clasificación de la sordera (BIAP)	Nivel previsible de audición con adaptación protésica convencional y entrenamiento	Nivel previsible de audición con implante coclear (IC) y entrenamiento
20-40	Ligera	Normal	No se plantea IC
41-55	Media 1	Normal o funcional	No se plantea IC
56-70	Media 2	Funcional	No se plantea IC
71-80	Severa 1	Funcional o residual muy eficaz	No se plantea IC
81-90	Severa 2	Residual eficaz	Funcional
91-100	Profunda 1	Residual eficaz	Funcional
101-110	Profunda 2	Residual limitada	Funcional
+110	Profunda 3	Residual limitada o nula	Funcional

Extraído de: Audioprótesis externas. Indicaciones. Selección del tipo de adaptación. Adaptación y evaluación de resultados. Rehabilitación del paciente adaptado con prótesis.

- Clasificación de la hipoacusia

Una pérdida auditiva puede ocurrir en cualquier fase del proceso auditivo, lo que indicará el tipo de pérdida. Existen cuatro tipos básicos de pérdida de audición que se describen a continuación⁵:

- Conductiva: este tipo de pérdida auditiva es debida a problemas en las estructuras del oído externo y/o medio que provocan dificultades en la transmisión del sonido al oído interno.
- Neurosensorial: en este caso, el problema se localiza en la cóclea, en el nervio auditivo o en las vías que llegan a la corteza cerebral. Si la interferencia ocurre en la cóclea también se denomina coclear o sensorial, mientras que si sucede en el nervio auditivo o vías de transmisión superiores hacia la corteza cerebral se llama neural.
- Central: la lesión se sitúa en el tronco cerebral o en la corteza auditiva.
- Mixta: se refiere a una combinación de pérdida auditiva conductiva y neurosensorial.

En relación con el grado de pérdida auditiva, encontramos la siguiente clasificación⁴:

- **Hipoacusia leve:** el umbral de audición está situado entre 21-40 dB. En estos casos la adaptación es opcional y depende de las necesidades del paciente.
 - **Hipoacusia moderada:** umbral entre 41 y 70 dB. A partir de aquí, la amplificación es necesaria.
 - **Hipoacusia severa:** entre 71 y 90 dB. La amplificación es imprescindible para que sea posible la comunicación con el paciente.
 - **Hipoacusia profunda:** entre 91 y 120 dB. En estos casos se considera el implante coclear.
 - **Cofosis total:** por encima de 120 dB. Generalmente en estos casos el audífono podría ser complementario, por ejemplo, a un implante coclear en el otro oído.
-
- Tratamientos actuales de la hipoacusia

Actualmente el tratamiento paliativo de los distintos tipos de hipoacusia se basa en el empleo de audífonos y prótesis auditivas implantables. Los dispositivos que se emplean en otología para el tratamiento de las hipoacusias neurosensoriales de grado no profundo son: audífonos, implantes de oído externo, implantes osteointegrados e implantes activos de oído medio⁶.

Audífonos: estos dispositivos amplifican la señal acústica, la procesan y la transmiten al oído hipoacúsico ajustándose al rango auditivo dinámico del paciente en función de su pérdida auditiva. Se pueden encontrar distintos tipos de audífonos que se elegirán teniendo en cuenta la edad del paciente, su capacidad de manipulación, sus preferencias y el grado de pérdida auditiva⁴.

Implantes de oído externo: son dispositivos semi-implantables que no ocluyen el conducto auditivo externo (CAE) y que están compuestos por dos elementos: un tubo de titanio de longitud variable y que se implanta entre la región retroauricular y la entrada del CAE, y por un audífono que el paciente puede conectar o desconectar al tubo de titanio. Estos implantes son una alternativa al empleo de audífonos en hipoacusias neurosensoriales situadas en las frecuencias agudas con buena conservación de las frecuencias medias y graves⁶.

Prótesis osteointegradas de oído medio: este dispositivo se compone de un pedestal de titanio osteointegrado en la zona cortical del hueso temporal, al que se le incorpora un audífono que le transmite la señal acústica en forma de vibración. La transmisión al oído interno se realiza por vía ósea, pudiendo estimular de manera bilateral ambas cócleas. Se utilizan para pérdidas auditivas conductivas o mixtas hasta un límite de 60 dB de vía ósea⁶.

Implantes activos de oído medio: estos dispositivos se emplean en el caso de que el paciente no se beneficie de los audífonos y presente una hipoacusia moderada-severa de tipo neurosensorial bilateral⁶. Estas prótesis se implantan total o parcialmente en el oído medio de tal manera que la energía mecánica se aplica directamente sobre los huesecillos de la cadena osicular disminuyendo los fenómenos de distorsión que producen los audífonos⁷.

En los casos en los que el paciente presenta una hipoacusia neurosensorial profunda o severa y las células ciliadas están destruidas o dañadas, los audífonos dejan de ser efectivos siendo el implante coclear (IC) el tratamiento más eficaz⁸.

“Un implante coclear es un aparato que transforma los sonidos y ruidos del medio ambiente en energía eléctrica capaz de actuar sobre las aferencias del nervio coclear, desencadenando una sensación auditiva, pero sin restablecer la audición normal en un individuo sordo. Por tanto, un requisito imprescindible para insertar un IC es que los individuos tengan íntegro, desde un punto de vista funcional, el nervio coclear”⁹.

Los implantes cocleares actuales constan de dos componentes, uno externo formado por un micrófono, un procesador de sonidos que codifica las señales eléctricas con una batería y un transmisor; y otro interno que se comunica con el procesador a través del transmisor y que consta de un receptor y una guía de electrodos¹⁰.

Debido a que estos dispositivos no aportan al paciente una sensación sonora igual a la de un oyente y pueden presentar fallos técnicos, en los últimos años se han planteado distintas investigaciones para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial con terapias celulares¹¹.

2. HIPOACUSIA EN LOGOPEDIA

Según Rouco JM et al⁴, para establecer los objetivos de una intervención logopédica en un diagnóstico de hipoacusia, hay que tener en cuenta el grado de pérdida auditiva del paciente, el momento de aparición de la hipoacusia (prelocutivo, perilocutivo o poslocutivo), la edad y la situación general actual. También habrá que considerar que el proceso empezará en una etapa diferente dependiendo del grado de pérdida auditiva que presente el paciente. Las fases que forman el proceso de rehabilitación o habilitación auditiva son las siguientes:

- Detección. En esta etapa se trabaja con sonidos básicos y cotidianos, como, por ejemplo, el ruido de una puerta o el timbre del teléfono⁴.
- Discriminación. Consiste en ir presentando al paciente conjuntos de dos estímulos seguidos, alternando aleatoriamente parejas de estímulos iguales y diferentes con el objetivo de que el paciente diferencie si dichos sonidos son iguales o distintos⁴.
- Identificación. Esta etapa se puede llevar a cabo de diferentes formas: repitiendo oralmente series cerradas (colores, días de la semana...), a través de láminas o dibujos, con listas de palabras y frases presentadas al paciente por escrito⁴...
- Reconocimiento. A través de una situación semiabierta ofreciendo al paciente una breve información sobre el tema que se va a tratar, se le pedirá posteriormente que repita una frase, conteste a una pregunta o ejecute una orden⁴.
- Comprensión. Esta última fase consiste en hablar con el paciente sobre cualquier tema de conversación pudiendo incrementar la dificultad progresivamente al establecer dichas conversaciones en sitios ruidosos, a través de una llamada telefónica, escuchando la televisión y/o la radio⁴.

3. CÉLULAS MADRE

- Concepto y definición

Las células madre son aquellas células indiferenciadas que en ciertas condiciones pueden diferenciarse y originar diferentes tipos de tejidos y órganos. Estas células madre se caracterizan por poseer una amplia capacidad de proliferación (autorrenovación), por ser

clonales, es decir, generalmente proceden de una sola célula y por tener la posibilidad de diferenciarse en distintos tipos de células (potencia)¹².

- Clasificación:

Las células madre se pueden clasificar según su potencial de diferenciación en cuatro grupos:

- Totipotentes: se diferencian en tejidos embrionarios y extraembrionarios, solo el cigoto y las células de las dos primeras divisiones son totipotenciales, formando así el embrión y la placenta ^{12, 13}.
- Pluripotentes: son las células que poseen la capacidad de diferenciarse en células especializadas derivadas de las tres capas germinales (ectodermo, endodermo y mesodermo) a partir de las cuales se desarrollan los tejidos y órganos¹⁴.
- Multipotentes: estas células se encuentran en la mayoría de los tejidos y se diferencian en células de una sola capa embrionaria¹².
- Unipotentes: son células que pueden autorrenovarse y diferenciarse en un solo tipo celular específico y formar un único linaje¹².

Según su origen las células madre se clasifican en:

- Células madre embrionarias: son células pluripotentes derivadas de la masa celular interna del blastocito. Estas células pueden diferenciarse en tejido de las tres capas germinales primarias, pero también pueden mantenerse en un estado indiferenciado durante un periodo prolongado en cultivo¹².
- Células madre adultas: estas células se derivan de un tejido adulto. Varios estudios han demostrado que el trasplante de células madre adultas restaura los órganos dañados, como la reparación del tejido óseo y la revascularización de tejido cardíaco isquémico mediante la diferenciación de células madre y la generación de nuevas células especializadas. Dentro de este grupo se incluyen las células madre mesenquimales (MSC)¹².

4. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (MSC)

- Concepto y definición

Las células madre mesenquimales también conocidas como células mesenquimales troncales o células madre estromales son células multipotentes que poseen una serie de características que permiten nuevas alternativas terapéuticas en medicina regenerativa y terapia celular para enfermedades que carecen de tratamientos convencionales eficaces¹⁵.

En el año 2006, se redefinieron en el Congreso de la Sociedad Internacional de Terapia Celular (ISCT) las características mínimas necesarias para que una célula fuera considerada MSC estableciendo los siguientes principios¹⁵:

1. Las MSC deben tener capacidad de adherencia al plástico en cultivo.
2. Expresar los antígenos de superficie CD73, CD90 y CD105 en ausencia de otros antígenos hematopoyéticos del tipo CD34, CD45 y marcadores típicos de linfocitos B, monocitos y macrófagos.
3. Ser multipotentes y presentar una alta plasticidad para diferenciarse *in vitro* bajo condiciones estándar de cultivo a osteoblastos, adipocitos y condrocitos.

Otras de las características que definen y permiten clasificar una célula como MSC es que tengan origen mesodérmico, compartan características de fibroblastos, sean capaces de autorrenovarse, presenten una inmunogenicidad relativamente baja y tengan capacidad de diferenciarse bajo determinadas condiciones hacia células de diferentes linajes¹⁵.

- Terapia celular con células madre mesenquimales

Numerosos estudios preclínicos y clínicos parecen indicar que las MSC son adecuadas como herramienta terapéutica tanto para uso autólogo como alogénico. Los efectos terapéuticos de las MSC son consecuencia de las moléculas biológicamente activas secretadas en forma soluble o a través de vesículas extracelulares. Estos factores secretados tienen actividad anti-apoptótica y proliferativa, capacidad de inducir el proceso de neo-vascularización y de regular el sistema inmunitario¹⁶.

Otra propiedad de las MSC para la aplicación clínica es su empleo en el trasplante alogénico debido a que estas células evitan ser reconocidas por linfocitos T secretando citocinas con efectos inmunosupresores de manera que logran evadir la respuesta inmunitaria¹⁶.

Finalmente, otra potencial aplicación de las MSC en medicina regenerativa es como vehículo de genes y factores terapéuticos ya que tienen la capacidad de migrar a sitios donde se produce una respuesta inflamatoria¹⁶.

Se han realizado distintos ensayos clínicos aplicando la terapia celular con MSC, por ejemplo, para el tratamiento del infarto de miocardio¹⁷, para la reparación de los discos intervertebrales¹⁸ o en la osteoartritis de la rodilla, en este último caso, tanto con MSC autólogas¹⁹ como alogénicas²⁰ concluyendo que el tratamiento con MSC alogénicas es más conveniente logísticamente, ya que permite tratar a varios pacientes con células obtenidas a partir de un mismo donante.

“Las múltiples propiedades de las MSC subrayan su potencial terapéutico en la regeneración de tejidos y el tratamiento de enfermedades inflamatorias. No obstante, es necesario generar más información acerca de los mecanismos involucrados en la regeneración tisular, la fuente óptima para aislarlas, los efectos que ejercen las distintas condiciones de cultivo en el potencial terapéutico y migratorio”¹⁶.

5. MEDICINA REGENERATIVA Y TERAPIA CELULAR

La medicina regenerativa tiene como objetivo reparar órganos y tejidos mediante el empleo de diversas técnicas que incluyen desde la administración de moléculas biológicamente activas hasta la implantación de células aisladas de tejidos adultos que pueden dar lugar a la regeneración estructural del tejido u órgano afectado¹⁶.

La terapia celular es una nueva estrategia terapéutica que se basa en el uso de las células como agentes terapéuticos. Resulta por tanto fundamental, determinar cuál es el tipo de célula que debe seleccionarse para aplicar un tratamiento específico definiendo su capacidad para reparar, reemplazar o restaurar la función biológica de los tejidos y órganos dañados¹⁵.

“Muchos de los tratamientos actuales para la mayoría de las enfermedades degenerativas son paliativos o solo retrasan el progreso de la enfermedad, esto nos lleva a pensar que un enfoque combinado entre terapia celular y medicina regenerativa constituyen una alternativa prometedora que incida positivamente en el inicio y progresión de la enfermedad”¹⁶.

6. APLICACIONES CLÍNICAS DE LA TERAPIA CELULAR CON CÉLULAS MADRE

Las aplicaciones de las células madre se pueden dividir en dos grupos principales, para regenerar tejidos destruidos o dañados y como vehículo terapéutico de genes. A continuación, se describen algunas de las potenciales aplicaciones de las células madre en terapia regenerativa²¹:

- Terapia celular en endocrinología: se plantea como estrategia de tratamiento para la diabetes mellitus la posibilidad de utilizar células madre con capacidad de diferenciarse en células productoras de insulina²¹.
- Terapia celular en enfermedades neurológicas: las células madre tienen potencial como células capaces de reconstruir neuronas en enfermedades como la enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, infartos cerebrales o lesiones medulares entre otras²¹.
- Enfermedades cardiovasculares: diversos estudios han utilizado las células madre del músculo para regenerar el músculo cardíaco en pacientes con infarto de miocardio. Se ha sugerido la posibilidad de que células musculares individuales (mioblastos) puedan convertirse en fibras musculares capaces de producir trabajo cardíaco debido a la plasticidad de las células de músculo esquelético y a la capacidad de responder a estímulos eléctricos²¹.
- Dermatología: la terapia celular en este campo permite generar cantidades suficientes de epitelio para trasplantar a pacientes con grandes quemaduras²¹.
- Traumatología: las células madre se emplean para contribuir a la regeneración de tejidos óseos y cartilagosos, por ejemplo, para la reparación de la superficie articular²¹.

Con respecto a la **audición**, actualmente se están realizando estudios sobre las células de soporte del órgano de Corti con el objetivo de conseguir células madre que puedan convertirse en células pilosas como tratamiento para la hipoacusia neurosensorial¹.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

El objetivo principal de este trabajo es conocer la situación actual de la rehabilitación auditiva en hipoacusia neurosensorial mediante terapia celular en el oído interno.

Este objetivo general se puede desglosar en los siguientes objetivos específicos:

- Definir y conocer las terapias celulares y sus aplicaciones.
- Describir los avances en la terapia celular para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial, así como su aplicación como apoyo al implante coclear.
- Analizar las perspectivas futuras y retos que plantea esta técnica.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre las terapias celulares basadas en células madre mesenquimales obtenidas de tejido adulto para observar y analizar la situación actual de estas terapias, su posible aplicación clínica, los avances que se han realizado y los retos y perspectivas que se plantean para que estas terapias sean una realidad en el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.

La información ha sido seleccionada de diferentes bases de datos: Pubmed, Elsevier, Google Académico y Scielo. Los descriptores más empleados para la búsqueda de la información se han utilizado tanto de forma aislada como en combinación para obtener un mayor número de resultados; también se ha realizado la búsqueda con estos descriptores traducidos al inglés ya que la mayor parte de la bibliografía en este campo se encuentra en dicho idioma: “hipoacusia”, “hipoacusia neurosensorial”, “prótesis auditivas”, “implante coclear”, “terapia celular”, “células madre”, “oído interno”, “células madre mesenquimales”, “rehabilitación”, “pérdida auditiva”.

En total, aparecen 34 referencias bibliográficas; 21 corresponden a la parte teórica y 13 son los estudios encontrados que se centran en la terapia celular de células madre mesenquimales en hipoacusia neurosensorial.

Debido a que todavía no se han desarrollado ensayos clínicos en humanos para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial con células madre, los artículos que se han incluido en el apartado de resultados son revisiones teóricas e investigaciones sobre terapia celular con células madre mesenquimales de tejido adulto. De estos artículos, se han seleccionado aquellos publicados en los últimos 10 años (2011-2021) debido a la constante evolución de esta disciplina.

RESULTADOS

A continuación, aparecen reflejados los resultados que se han obtenido tras la revisión de los artículos. En las tablas se han recogido los siguientes datos: los autores del artículo, el año de publicación, la técnica empleada, los avances, y los retos y perspectivas que se plantean acerca de la terapia celular con células madre mesenquimales de tejido adulto como tratamiento para la hipoacusia neurosensorial. Los artículos aparecen ordenados según la fecha de publicación, siendo el primero el más antiguo y el último el más reciente.

REFERENCIA Durán MB et al. ²²	AÑO 2012	TÉCNICA: Generación de células sensoriales del oído interno a partir de células madre mesenquimales humanas derivadas de la médula ósea.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>En este estudio se demuestra el potencial de las células madre mesenquimales humanas para diferenciarse en células ciliadas y en neuronas auditivas.</p> <p>Para ello, las células mesenquimales se diferenciaron primero en progenitores neurales y, posteriormente, en células ciliadas o células similares a neuronas auditivas.</p> <p>Los resultados obtenidos tras esta investigación se pueden resumir en:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La diferenciación de las células a un estadio progenitor neural intermedio fue fundamental para obtener linajes sensoriales del oído interno. • Las células mesenquimales generaron células similares a células ciliadas solo cuando los progenitores neurales cultivados en medio sin suero se expusieron a EGF y ácido retinoico. • Se obtuvieron células similares a neuronas auditivas cuando se trataron con ácido retinoico y en presencia de combinaciones definidas de factores de crecimiento. 		<p>En este artículo aparecen un par de consideraciones a tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La naturaleza de estas células aún es poco clara. • El riesgo que existe de considerar la expresión de marcadores neurales como indicadores de diferenciación en cultivos de células mesenquimales, ya que ahora se sabe que dichas células indiferenciadas también pueden expresar una serie de estos marcadores.

REFERENCIA	AÑO	TÉCNICA: Células mesenquimales de tejido nasal para reparar neuronas del ganglio espiral.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>En este estudio se ha demostrado por primera vez que las células mesenquimales obtenidas de tejido nasal pueden reparar neuronas del ganglio espiral. Estos avances han demostrado la posibilidad de reemplazar células en las estructuras sensoriales del oído interno.</p> <p>También se encontró que las concentraciones de las células nasales estaban agrupadas en la región del ganglio espiral cuando se aplicaban células madre, lo que verificó la hipótesis de que el tratamiento con células mesenquimales nasales puede ayudar a reparar el tejido lesionado en el oído interno. Con esto se concluyó que el tejido dañado crea un ambiente que permite la implantación de las células madre.</p> <p>Los cultivos con tejido dañado tratados con células madre contenían numerosas neuronas del ganglio espiral en contraste con los cultivos que no recibieron células madre, lo que indica que el tratamiento con células mesenquimales nasales restaura significativamente las neuronas del ganglio espiral.</p> <p>Entre los resultados encontrados se observó que las células se implantaban en la región dañada del ganglio espiral pero apenas se encontraron en el órgano de Corti.</p>		<p>Las condiciones que promueven la implantación de las células madre en el tejido dañado del oído interno y la posibilidad de restauración de las neuronas auditivas mediante células nasales, todavía tiene que ser investigado.</p> <p>Se plantea que futuros experimentos con técnicas de entrega de las células madre alternativas o el uso de agentes específicos pueda promover la implantación de células en el órgano de Corti.</p> <p>Se destaca también la importancia de investigar las características electrofisiológicas de estas células ya que su respuesta a la radiación infrarroja es similar a las de las neuronas del ganglio espiral.</p>

REFERENCIA Almeida-Branco MS et al. ²⁴	AÑO 2015	TÉCNICA: Células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea y tejido adiposo.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>Se han podido diferenciar células madre mesenquimales en neuronas y astrocitos y se han observado diferentes características de dichas células, entre las que se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevado potencial de expansión. • Estabilidad genética. • Capacidad de migrar hacia el lugar de la lesión. • Poseen propiedades inmunosupresoras por lo que pueden ser utilizadas tanto para el trasplante autólogo como heterólogo. <p>Algunos estudios han transferido con éxito células mesenquimales para regenerar los fibrocitos cocleares, si bien estos no forman parte del epitelio sensorial.</p>		<p>En este artículo se indica que son necesarios más estudios para poder emplear las células mesenquimales como terapia celular para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.</p> <p>Se señala también que la ruta para el trasplante de las células en la cóclea no se ha definido todavía y que el empleo de instrumentos especializados, como un microinyector o un sistema que permita realizar inyecciones múltiples de pequeños volúmenes celulares en lugares concretos de la cóclea, podría ser otra opción para mejorar la técnica del trasplante.</p>
REFERENCIA Roemer A et al. ²⁵	AÑO 2016	TÉCNICA: Implante coclear biohíbrido.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>Se destaca la importancia de controlar la inflamación para preservar la audición y prevenir la formación de tejido fibrótico en pacientes con implante coclear. Es por ello que se ha colocado en tres pacientes un implante coclear con células mesenquimales autólogas de la médula ósea como tratamiento antiinflamatorio debido a las propiedades que poseen dichas células.</p> <p>Con este estudio se ha demostrado la ausencia de complicaciones por lo que este nuevo enfoque clínico en implantes cocleares es factible.</p>		<p>Los autores plantean algunas hipótesis como que algunos factores tróficos liberados por estas células podrían incrementar el soporte trófico en la cóclea dañada y restaurar las conexiones sinápticas en el oído interno.</p> <p>Otra cuestión planteada es que se desconoce cuáles son las vesículas liberadas por las células mesenquimales que producen los beneficios mencionados en el estudio.</p> <p>Destacan también que las futuras investigaciones se centrarán en mejorar el efecto de las células mesenquimales de médula ósea y que las terapias celulares podrían combinarse con este procedimiento para el desarrollo de futuras terapias.</p>

REFERENCIA Schulze J et al. ²⁶	AÑO 2017	TÉCNICA: Oxigenoterapia hiperbárica en células madre mesenquimales de médula ósea.	
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN	
<p>El objetivo de este estudio fue investigar si la oxigenoterapia hiperbárica como terapia no invasiva en el oído interno dañado podía promover la proliferación y la liberación de factores neurotróficos en comparación con células en condiciones normales de oxígeno. Para ello se llevaron a cabo varios tratamientos de células mesenquimales y fibroblastos a diferentes presiones de oxígeno.</p> <p>Algunos de los resultados observados fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El número de células mesenquimales tratadas con oxigenoterapia hiperbárica fue aumentando hasta el cuarto tratamiento. A partir del quinto, el número de células disminuyó. Este efecto se mantuvo hasta el final del décimo tratamiento. • En células mesenquimales, el tratamiento con oxígeno mejora las propiedades neurotróficas levemente. • El tratamiento con oxigenoterapia produjo una mejora en la supervivencia de las neuronas del ganglio espiral en las células tratadas con sobrenadante. <p>El efecto de la oxigenoterapia depende del tipo celular, del tiempo de exposición y de la cantidad de presión.</p>		<p>La oxigenoterapia hiperbárica es una terapia utilizada para la hipoacusia súbita y podría asociarse como tratamiento conjunto con las terapias celulares para el oído interno.</p> <p>Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, la oxigenoterapia también puede utilizarse junto con el implante coclear para mejorar los resultados auditivos. Por lo tanto, para conseguir una aplicación clínica de este procedimiento hay que realizar más estudios que determinen la influencia de la oxigenoterapia en los implantes biohíbridos.</p>	

REFERENCIA	AÑO	TÉCNICA: Células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea y tejido adiposo.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>Se ha comprobado que este tipo de células expresan marcadores característicos en su superficie por lo que se pueden identificar con facilidad.</p> <p>También se señala que trasplantar células mononucleares de médula ósea en vez de células mesenquimales puede tener una mayor variedad de aplicaciones clínicas. Esto se debe a que el aislamiento de células mesenquimales se realiza mediante adhesión al plástico lo que podría alterar la fisiología de la célula.</p> <p>Se ha demostrado que las células mesenquimales se pueden diferenciar en distintos tipos de tejidos como neuronas, músculo y cartílago y que pueden inducir angiogénesis, e inhibir la inflamación y la apoptosis.</p> <p>En un estudio de Zhou <i>et al.</i>²⁸ se demostró que las células mesenquimales de tejido adiposo mejoraban la recuperación funcional y protegían las células ciliadas.</p>	<p>El contenido y los efectos que producen los exosomas liberados por los diferentes tipos celulares son una frontera clave en la investigación de células mesenquimales.</p> <p>Tras comentar el estudio llevado a cabo por Roemer A <i>et al.</i>²⁵, se señala que para que pueda realizarse un amplio uso clínico del electrodo biohíbrido de los implantes cocleares son necesarios más datos y resultados.</p>	

REFERENCIA	AÑO	TÉCNICA: Células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea y tejido adiposo.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>Se destaca el trabajo de Lin <i>et al.</i>³⁰ en el que obtuvieron células ciliadas a partir de células madre multipotentes sin diferenciarlas primero en células progenitoras auditivas demostrando que el proceso de diferenciación a células ciliadas podía ser acelerado.</p> <p>En el estudio realizado para la obtención de neuronas auditivas a partir de células madre mesenquimales obtenidas de médula ósea, Duran <i>et al.</i>²² observaron marcadores de neuronas sensoriales en hasta el 47% de las células.</p>		<p>Los obstáculos que hay que abordar para el éxito de la terapia celular son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La eficiencia de la diferenciación de células madre a células ciliadas o a neuronas auditivas. • La supervivencia de las células introducidas en la cóclea del paciente. • La integración funcional de las células trasplantadas en el sistema auditivo del paciente. • El desconocimiento de la distribución de las células por el conducto coclear y la regeneración en el órgano de Corti. • La posibilidad de que la endolinfa pueda ser tóxica para las células trasplantadas debido a su alto contenido en potasio. <p>En el caso de la regeneración de células ciliadas, es necesario que las células trasplantadas se posicionen correctamente en la membrana basilar para que puedan ser activadas, lo que supone un obstáculo debido a la complejidad de la citoarquitectura del órgano de Corti.</p>

REFERENCIA Eshraghi AA et al. ³¹	AÑO 2020	TÉCNICA: Células mesenquimales para el tratamiento de la hipoacusia por trauma acústico.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>En este artículo se hace referencia al estudio llevado a cabo por Bas <i>et al.</i>²³ en el que se ha demostrado que las células obtenidas de tejido nasal pueden restaurar neuronas del ganglio espiral aisladas en cultivos.</p>		<p>Actualmente, la eficacia en la localización del lugar lesionado por parte de las células madre es un desafío.</p> <p>Se plantean otras cuestiones como el modo y la forma de administración de las células madre por lo que se requieren más investigaciones antes de que estos tratamientos puedan ser viables.</p> <p>Por último, todavía se desconoce el proceso de diferenciación necesario para restaurar la función de las células ciliadas del oído interno.</p>
REFERENCIA Kanzaki S et al. ³²	AÑO 2020	TÉCNICA: Terapia de células madre mesenquimales
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>El soporte trófico derivado de las células mesenquimales mejora el resultado terapéutico del implante coclear previniendo la degeneración de las neuronas del ganglio espiral.</p> <p>También se menciona en este artículo el desarrollo del soporte trófico de células mesenquimales de medula ósea en los implantes cocleares, descrito en el artículo de Roemer A <i>et al.</i>²⁵</p> <p>Se ha demostrado que la rehabilitación logopédica es fundamental para complementar las técnicas de regeneración de la audición. Por ello, los investigadores están trabajando para aplicar estas recomendaciones.</p>		<p>Aún no se han determinado los mejores métodos para trasplantar células diferenciadas en tejidos.</p> <p>También queda por establecer un protocolo para diferenciar las células mesenquimales en neuronas.</p> <p>Además, se están desarrollando técnicas de imagen para poder observar el estado de las células que se trasplanten al oído humano, lo que será clave para la aplicación clínica de las terapias celulares.</p> <p>Aunque se han aplicado terapias celulares en pacientes con implante coclear, todavía quedan cuestiones por resolver para que la aplicación clínica sea una realidad, como, por ejemplo, cuándo se debe administrar las células mesenquimales o cómo se reorganiza la red neuronal una vez que estas células han sido administradas.</p>

REFERENCIA	AÑO	TÉCNICA: Células madre mesenquimales para la regeneración coclear.
AVANCES		RETOS Y PERSPECTIVAS QUE SE PLANTEAN
<p>Estudios recientes demuestran que las células mesenquimales pueden diferenciarse en células ciliadas, neuronas y fibrocitos cocleares, lo que ha supuesto un hito en la regeneración auditiva.</p> <p>Choi <i>et al.</i>³⁴ realizaron un estudio con el objetivo de comprobar si el ruido intenso o la hipoacusia producida por ototóxicos podían conseguir que las células mesenquimales obtenidas de la médula ósea llegaran hasta la cóclea. Se localizaron algunas de estas células en el ganglio espiral expresando factores neurotróficos.</p>	<p>El principal desafío es lograr la administración de las células mesenquimales en el oído interno y conseguir que lleguen a la cóclea.</p> <p>Algunas de las dificultades que se plantean son: la distribución eficiente de las células, la inmunocompatibilidad y conseguir la supervivencia de las células una vez trasplantadas.</p> <p>También es necesario un microambiente adecuado en la cóclea para la supervivencia y migración de las células trasplantadas.</p> <p>Por ello, se requiere una investigación continua en este campo para establecer el enfoque completo de células mesenquimales en la evaluación preclínica y clínica.</p>	

DISCUSIÓN

Al analizar los resultados se puede observar que se han producido avances en el campo de las terapias celulares, aunque faltan todavía algunas cuestiones por resolver. Entre dichas cuestiones, la más destacada en la mayoría de los artículos es conseguir una ruta factible de acceso a la cóclea para administrar las células madre.

En el artículo de Almeida-Branco MS *et al.*²⁴ se discuten las posibles rutas analizando las dificultades que plantea cada una ya que la estructura coclear limita la migración celular y el acceso quirúrgico puede ocasionar una pérdida auditiva severa. Una de las posibles rutas sería intra-perilinfia e intra-endolinfia, que son más accesibles, pero la supervivencia y la migración celular mediante esta ruta son bajas. Otra ruta de acceso es a través de la vía del modiollo o tronco nervioso auditivo, que genera mayor supervivencia y migración celular, pero puede causar pérdida auditiva severa. Como tercera ruta posible se plantea el acceso por la pared lateral coclear. Probablemente esta sea la vía más favorable ya que presenta una tasa de supervivencia y migración celular superior a las otras vías y una baja probabilidad de lesión de las estructuras cocleares.

Los artículos de Dufner-Almeida LG *et al.*²⁹ y Maharajan N *et al.*³³ coinciden en que otras cuestiones que hay que resolver para poder aplicar las terapias celulares son la distribución y diferenciación eficientes de las células madre administradas, y la supervivencia de dichas células una vez que se han introducido en la cóclea.

Otros desafíos que se plantean en el artículo de Dufner-Almeida LG *et al.*²⁹ para lograr el éxito de la terapia celular son conseguir la integración funcional de las células trasplantadas en el sistema auditivo, y conocer cómo se produce la distribución de las células por el conducto coclear y la regeneración en el órgano de Corti. En el caso de la regeneración de las células ciliadas, es necesario que las células trasplantadas se posicionen correctamente en la membrana basilar para que puedan ser activadas, lo que también supone un obstáculo debido a la arquitectura celular tan compleja que posee el órgano de Corti.

En relación con los avances, se puede destacar la aplicación de los implantes cocleares biohíbridos en el estudio de Roemer A *et al.*²⁵ ya que se hace referencia a esta técnica en otros dos artículos (Warnecke A *et al.*²⁷ y Kanzaki S *et al.*³²). Esta terapia consiste en administrar

células madre mesenquimales en el electrodo del implante coclear que se introduce en el oído interno durante la intervención quirúrgica. Se ha visto que estas células mesenquimales tienen entre sus propiedades la capacidad de producir un efecto antiinflamatorio. Controlando la inflamación se consigue preservar la audición y prevenir la formación de tejido fibrótico.

Otro avance observado es que se ha conseguido diferenciar células madre mesenquimales en los diferentes tipos de células presentes en el oído interno, pero falta que las células administradas puedan realizar conexiones funcionales con las neuronas auditivas en el oído interno.

El uso de células madre mesenquimales se presenta como una alternativa factible y funcional en las terapias celulares, tanto de manera individual como en combinación con los implantes cocleares debido a una serie de ventajas entre las que se destacan las citadas en los resultados del artículo de Almeida-Branco MS *et al.*²⁴. Según estos estudios las células madre mesenquimales presentan un elevado potencial de expansión, gran estabilidad genética, capacidad de migrar hacia el lugar de la lesión y determinadas propiedades inmunosupresoras que permiten tanto el trasplante autólogo como el heterólogo.

Otra perspectiva importante y que se plantea en el artículo de Kanzaki S *et al.*³² es mejorar las técnicas de imagen para poder observar el estado de las células que se trasplantan al oído humano. Se ha visto en estudios de Resonancia Magnética que el cambio de señal parece estar asociado al correcto injerto de las células trasplantadas en el oído interno. Este hallazgo será clave para la aplicación clínica de las terapias celulares.

El artículo de Kanzaki S *et al.*³² abre una nueva perspectiva en el uso de la terapia celular al proponer la necesidad de realizar una rehabilitación logopédica posterior a la aplicación de las terapias regenerativas para poder restablecer la red auditiva y con ello mejorar la comprensión del lenguaje. En dicho artículo se señala que en las investigaciones realizadas hasta ese momento se ha visto una mejora de la audición tras la administración de células madre; sin embargo, la mejora en la comprensión del lenguaje se logra tras la rehabilitación logopédica. Es un caso análogo a lo que sucede con el implante coclear, tras la colocación de éste se mejora la audición, pero la comprensión auditiva, objetivo último que se quiere conseguir, solo mejora de forma adecuada tras realizar la rehabilitación logopédica.

Por último, todos los artículos coinciden, independientemente de su fecha de publicación, en que son necesarios más investigaciones y resultados para poder aplicar las terapias celulares como tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.

CONCLUSIONES

Tras la realización de este trabajo, se exponen las siguientes conclusiones:

- La terapia celular puede llegar a ser una alternativa terapéutica en un futuro para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial.
- Encontrar una ruta de administración de las células en la cóclea es el reto principal de la terapia celular para el tratamiento de la hipoacusia.
- Conseguir que las células madre administradas formen conexiones funcionales con las neuronas auditivas es un desafío.
- El tejido nasal, la médula ósea y el tejido adiposo son las principales fuentes de obtención de las células madre mesenquimales de tejido adulto para el tratamiento de la hipoacusia.
- El uso de la terapia celular combinado con el implante coclear puede suponer una mejor funcionalidad de éste.
- Tras la aplicación de la terapia celular es necesario realizar una rehabilitación logopédica para restablecer la red auditiva.

El uso de la terapia celular como tratamiento para la hipoacusia neurosensorial todavía está en fase experimental; por lo tanto, es necesario continuar investigando para que en un futuro pueda llegar a tener utilidad clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silverthorn D. Fisiología sensitiva. Fisiología humana, un enfoque integrado. 8ª ed. México: Médica Panamericana; 2019. p. 307-354.
2. Olarieta J, García-Alcántara F, Pérez N, Rivera T. Hipoacusia. Medicine [Internet]. 2015;11(91):5445-5454. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2015.11.014>
3. Díaz C, Goycoolea M, Cardemil F. Hipoacusia: trascendencia, incidencia y prevalencia. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2016;27(6):731-739. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.11.003>
4. Rouco JM, Vaamonde I, del Río M. Capítulo 33 Audioprótesis externas. Indicaciones. Selección del tipo de adaptación. Adaptación y evaluación de resultados. Rehabilitación del paciente adaptado con prótesis. En: Scola B et al, editores. Libro virtual de formación en ORL. Madrid: SEORL-PCF; 2009. p. 1-20.
5. Goycoolea M. Introducción y perspectiva general de la hipoacusia neurosensorial. Rev. Med. Clin. Condes [Internet]. 2016;27(6):721-730. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2016.11.002>
6. Gimeno C, Montes-Jovellar L, Manrique M. Capítulo 21 Dispositivos implantables en otología: implantes de oído externo y építesis; implantes osteointegrados; implantes de oído medio. En: Scola B et al, editores. Libro virtual de formación en ORL. Madrid: SEORL-PCF; 2009. p. 1-23.
7. Zelada U. Prótesis implantables de oído medio. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2006;66:47-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162006000100008>
8. Castro A, Lassaletta L, Bastarrica M, Alfonso C, Prim MP, de Sarriá MJ et al. Calidad de vida en pacientes con implante coclear. Acta Otorrinolaringol Esp [Internet]. 2005;55:192-197. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0001-6519\(05\)78599-X](https://doi.org/10.1016/S0001-6519(05)78599-X)
9. Estrada MD. Consulta técnica sobre los implantes cocleares en adultos y niños: indicaciones, efectividad, seguridad y coste. Integración [Internet]. 2006;37:6-17. Disponible en: <http://implantecoclear.org/documentos/implante/agenciacaat.pdf>
10. Banda RI, Castillo S, Roque G. Parámetros de programación del implante coclear. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2017;74(1):65-69. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.009>
11. Yévenes H, Picó M, Oñate P. Avances en la rehabilitación auditiva con células madre. Logopedia, foniatría y audiología [Internet]. 2019;39:95-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rlfa.2019.03.001>
12. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. Respiration [Internet]. 2013;85:3-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000345615>
13. Alessandrini M, Preynat-Seauve O, De Bruin K, Pepper MS. Stem cell therapy for neurological disorders. SAMJ [Internet]. 2019;109(8b):70-77. Disponible en: <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2019.v109i8b.14009>
14. Liu G, David BT, Trawczynski M, Fessler RG. Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies and applications. Stem Cell Rev Rep [Internet]. 2020;16(1):3-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09935-x>
15. Guadix JA, Zugaza JL, Gálvez-Martín P. Características, aplicaciones y perspectivas de las células madre mesenquimales en terapia celular. Med Clin [Internet]. 2017;148(9):408-414. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.11.033>

16. Domínguez LM, Fiore EJ, Mazzolini GD. Células madre/estromales mesenquimales. Su potencial terapéutico en medicina. *Medicina* [Internet]. 2020;80:696-702. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/33254115.pdf>
17. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarrubia MJ, de la Fuente L et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* [Internet]. 2004;95(7):742-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000144798.54040.ed>
18. Orozco L, Soler R, Morera C, Alberca M, Sánchez A, García-Sancho J et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. *Transplantation* [Internet]. 2011;92(7):822-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3182298a15>
19. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: a pilot study. *Transplantation* [Internet]. 2013;95(12):1535-41. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318291a2da>
20. Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. *Transplantation* [Internet]. 2015;99(8):1681-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678>
21. Prósper F, Gavira JJ, Herreros J, Rábago G, Luquin R, Moreno J et al. Trasplante celular y terapia regenerativa con células madre. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006;29(2):219-234. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400018
22. Duran MB, Feijoo-Redondo A, Conde M, Carnicero E, García AS, García-Sancho J et al. Generation of inner ear sensory cells from bone marrow-derived human mesenchymal stem cells. *Regen Med* [Internet]. 2012;7(6):769-83. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/rme.12.65>
23. Bas E, Van de Water TR, Lumbreras V, Rajguru S, Goss G, Hare JM et al. Adult human nasal mesenchymal-like stem cells restore cochlear spiral ganglion neurons after experimental lesión. *Stem Cells Dev* [Internet]. 2014;23(5):502-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0274>
24. Almeida-Branco MS, Cabrera S, Lopez-Escamez JA. Perspectivas para el tratamiento de la hipoacusia neurosensorial mediante regeneración celular del oído interno. *Acta Otorrinolaringol Esp* [Internet]. 2015;66(5):286-295. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2014.07.009>
25. Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöb S, Falk C, Haumann S et al. Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016;7(1):148. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0408-y>
26. Schulze J, Kaiser O, Paasche G, Lamm H, Pich A, Hoffmann A et al. Effect of hyperbaric oxygen on BDNF-release and neuroprotection: Investigations with human mesenchymal stem cells and genetically modified NIH3T3 fibroblasts as putative cell therapeutics. *Plos One* [Internet]. 2017;12(5):1-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178182>
27. Warnecke A, Mellott AJ, Römer A, Lenarz T, Staecker H. Advances in translational inner ear stem cell research. *Hearing Research* [Internet]. 2017;353:76-86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.05.011>

28. Zhou, Y, Yuan J, Zhou B et al. The therapeutic efficacy of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on experimental autoimmune hearing loss in mice. *Immunology* [Internet]. 2011;133(1):133-140. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2011.03421.x>
29. Dufner-Almeida LG, Cruz DB, Mingroni Netto RC, Batissoco AC, Oiticica J, Salazar-Silva, R. Stem-cell therapy for hearing loss: are we there yet? *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019;85:520-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2019.04.006>
30. Lin Z, Pérez P, Sun Z, Liu J, Shin JH, Krzysztof LH et al. Reprogramming of single-cell-derived mesenchymal stem cells into hair cell-like cells. *Otol Neurotol* [Internet]. 2012;33:1648-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182713680>
31. Eshraghi AA, Jung HD, Mittal R. Recent advancements in gene and stem cell-based treatment modalities: potential implications in noise-induced hearing loss. *Anat Rec* [Internet]. 2020;303(3):516-526. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ar.24107>
32. Kanzaki S, Toyoda M, Umezawa A, Ogawa K. Application of mesenchymal stem cell therapy and inner ear regeneration for hearing loss: a review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(16):5764. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms21165764>
33. Maharajan N, Won Cho G, Ho Jang C. Therapeutic application of mesenchymal stem cells for cochlear regeneration. *In vivo* [Internet]. 2021;35(1):13-22. Disponible en: <https://doi.org/10.21873/invivo.12227>
34. Choi BY, Song JJ, Chang SO, Kim SU, Oh SH. Intravenous administration of human mesenchymal stem cells after noise- or drug-induced hearing loss in rats. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2012;132(1):S94-102. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.660731>