

Revisión

¿Es la pérdida de la audición una posible medida para detectar de manera precoz la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson?

Jaime Fornaguera Trías^{1,2} Ph.D., Maricruz Zamora Córdoba³¹ Centro de Investigación en Neurociencias, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.² Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica³ Escuela de Tecnologías en Salud, Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica**Autor corresponsal:**

Dr. Jaime Fornaguera Trías. Centro de investigación en Neurociencias,
Universidad de Costa Rica
San José, Costa Rica
Teléfono: (506) 2511-8256
Correo: Jaime.fornaguera@ucr.ac.cr

Resumen

El aumento en la esperanza de vida se puede considerar como un éxito de los sistemas de salud a nivel mundial. Sin embargo, este fenómeno tiene como consecuencia directa un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades relacionadas con la edad, como por ejemplo el Alzheimer y el Parkinson. Ante la necesidad de encontrar marcadores preclínicos tempranos para estas enfermedades se ha estudiado, entre otros la relación entre la demencia y la pérdida de audición. Diversas investigaciones han demostrado que la pérdida auditiva registrada en las pruebas audiológicas podría ser un marcador temprano o diferencial de estas enfermedades. Además, se han propuesto diversas teorías que indican que la carga cognitiva, los cambios funcionales y estructurales del cerebro y el aislamiento social ocasionado por la pérdida de audición podrían dar una explicación a la relación entre audición, deterioro cognitivo y demencia. El propósito de este artículo de revisión bibliográfica es aportar evidencia que permita tener un primer acercamiento a dicha relación, ya que los hallazgos apuntan al diagnóstico audiológico y a la rehabilitación con prótesis auditivas como una herramienta muy útil en los equipos interdisciplinarios para poder abordar las enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Pérdida auditiva, Alzheimer, Parkinson, detección temprana, pruebas audiológicas, biomarcadores**Abstract**

The increase in life expectancy can be considered as a success of health systems worldwide. However, this phenomenon has as a direct consequence an increase in the incidence and prevalence of age-related diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's. Given the necessity of finding early preclinical markers for these neurodegenerative diseases, the relationship between dementia and hearing loss had been studied. Various investigations have shown that hearing loss registered in audiological tests could be an early or differential marker of these diseases. In addition, some theories have proposed that cognitive load, functional and structural changes in the brain and social isolation caused by hearing loss could give an explanation to the relation between hearing, cognitive impairment and dementia. The purpose of this bibliographic review article is to provide evidence that allows a first approach to this relationship, since the findings point to audiological diagnosis and rehabilitation with hearing aids as a very useful tool in interdisciplinary teams to address neurodegenerative diseases.

Keywords: Hearing loss, Alzheimer's, Parkinson's, early detection, audiological tests, biomarkers.

Introducción

Hace varios años Costa Rica inició una transición poblacional, como consecuencia de la disminución del número de nacimientos y el aumento de la esperanza de vida. Como parte de esta transición, se prevé que para el 2060 la pirámide poblacional proyectará una población envejecida.¹ Unido a esta transición poblacional, también se presenta una transición epidemiológica, eso quiere decir que la tendencia de aparición de las enfermedades ha ido cambiando, produciéndose un aumento en el número de enfermedades crónicas no transmisibles, como las enfermedades relacionadas con la demencia.

La demencia puede definirse como una disminución en la memoria y otras funciones cognitivas y puede ser discapacitante cuando se produce una afectación en el funcionamiento cotidiano independiente.² Algunos tipos de demencia como la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia asociada con la Enfermedad de Parkinson (EP) se han relacionado con el proceso de envejecimiento,³ y se han convertido en un problema de salud pública,⁴ tanto por el impacto en la calidad de vida, como también por el incremento del número de casos en los últimos años y sus proyecciones a futuro.

La organización Internacional de la enfermedad de Alzheimer (Alzheimer Disease International) estima que para el año 2030 la cifra de personas que sufrirán algún tipo de demencia será de 75 millones y que para el 2050 este número ascenderá a alrededor de 131 millones.⁵ Además se espera que la mayoría de los casos nuevos ocurran en los países de renta media y baja, dentro de los cuales se encuentra Costa Rica, y donde se estima que actualmente hay entre 35 000 y 50 000 personas con demencia.⁶

Ante la necesidad de controlar las enfermedades crónicas relacionadas con la demencia como las enfermedades neurodegenerativas, se ha hecho un llamado para la prevención, detección e intervención temprana. Hoy día se conoce bastante sobre la sintomatología de enfermedades como el Deterioro Cognitivo Leve (DCL), la EA, y la EP. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos que se han hecho

en investigación, aún no se ha logrado encontrar la cura para ninguna de esas enfermedades.⁷

En ausencia de un tratamiento o cura, numerosas investigaciones se han enfocado en encontrar marcadores pre-clínicos o clínicos tempranos para tratar de detener o por lo menos atrasar su progresión.⁸

Algunas de las enfermedades neurodegenerativas que presentan procesos demenciales se han relacionado con la pérdida de audición⁹ y como parte de la posible relación, la Comisión Lancet sobre Prevención, Intervención y Atención de la Demencia, hizo un listado de factores de riesgo, donde la pérdida de audición se posicionó como el principal factor potencialmente modificable en la mediana edad. Se cree que si se modificara este factor, se podría reducir el riesgo de demencia hasta en un nueve por ciento.¹⁰

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la pérdida de audición discapacitante se presenta aproximadamente en 466 millones de personas en el mundo, es decir, el 5% de la población tiene pérdida auditiva y se prevé que esa cifra siga en aumento. De esta manera, para el año 2050, habrá más de 900 millones de personas con deficiencia auditiva, esto genera una preocupación importante para los sistemas de salud alrededor del mundo.¹¹

Dado que la pérdida de audición tiene una gran prevalencia y a que la demencia es uno de los mayores desafíos mundiales para la salud, es importante visualizar, y por qué no, buscar medidas preventivas contra la EA y la EP, analizando su posible relación con la pérdida auditiva. En este artículo de revisión bibliográfica analizamos la evidencia científica identificada en torno a los esfuerzos realizados para mostrar la relación entre la pérdida de audición, el DCL, la EA y la EP.

Estrategias de búsqueda y criterios de selección

Se realiza una búsqueda retrospectiva de literatura en las bases de datos PubMed y Science Direct en el idioma inglés o español, publicados entre el 2009 al 2019. Para realizar la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras

clave y descriptores: "Deterioro Cognitivo Leve AND pérdida auditiva", "Alzheimer AND pérdida auditiva" y "Parkinson AND pérdida auditiva", "Mild Cognitive Impairment AND hearing loss", "Alzheimer AND hearing loss" and "Parkinson's AND hearing loss".

Deterioro Cognitivo Leve

El DCL se caracteriza por ser un déficit cognitivo superior al esperado para la edad y nivel cultural de la persona.¹² A pesar de que se han propuesto distintos subtipos de DCL, en la mayoría de los casos se le considera como un proceso degenerativo previo a la demencia, convirtiéndose en una etapa importante para un posible diagnóstico temprano de futuras patologías.¹²

Dentro de los factores de riesgo comúnmente conocidos para el deterioro cognitivo, se podría mencionar la edad, la susceptibilidad genética, el nivel educativo, la actividad física y las relaciones sociales.^{13,14} Actualmente en este contexto ha crecido el interés sobre la detección de estímulos sensoriales, como por ejemplo el sonido.¹⁵

Diversos estudios han demostrado que las personas con pérdida de audición tienen mayor probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo y además ser propensos a la demencia.¹⁶⁻¹⁹ Incluso se cree que en personas que presentan pérdida de audición, la demencia podría manifestarse más rápidamente que en aquellas personas que no la presentan.^{18,20,21}

Esto sugiere que la alteración auditiva podría, de alguna manera, acelerar el proceso de deterioro cognitivo, o bien ser un signo temprano de demencia. A partir de ello, muchos estudios han dirigido esfuerzos para investigar la presencia de la pérdida auditiva en patologías demenciales de gran prevalencia como las mencionadas en párrafos anteriores.^{22,23}

Enfermedad de Alzheimer

El Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente a nivel mundial, se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo que generalmente comienza con un deterioro en la capacidad de formar recuerdos recientes, pero que inevitablemente, a medida que progresa, afecta todas las funciones intelectuales y conduce a una dependencia completa para realizar las funciones básicas de la vida diaria.⁹ Cabe destacar que las tasas de

prevalencia de la EA tienden a incrementarse con la edad, específicamente después de 65 años.³

Las manifestaciones patológicas de esta enfermedad incluyen un incremento anormal de placas de beta-amiloide extracelulares y niveles también anormales de proteína tau, la cual forma ovillos neurofibrilares intracelulares, acompañados de microgliosis reactiva, neuritas distróficas y pérdida de neuronas y sinapsis.

En las etapas tempranas de la EA, se puede observar una atrofia cerebral que involucra el lóbulo temporal, incluyendo la corteza auditiva central y los núcleos funcionales relacionados con el proceso de la audición.²⁵ Dicha degeneración neuronal no solamente se presenta en las áreas corticales, sino también se puede presentar en distintas regiones de la vía auditiva, como consecuencia de los cambios patológicos asociados con la EA, tal es el caso del cuerpo geniculado medial, que percibe tanto sonidos agudos como graves. Al haber pérdida de neuronas en esta área, se puede desarrollar en etapas tempranas de la EA, una pérdida de audición en un amplio rango auditivo.^{22,26}

Se ha demostrado, por medio de la audiometría de tonos puros, que las personas con EA presentan mayor pérdida auditiva en comparación con las personas sin deterioro cognitivo.²² Los datos sugieren que las alteraciones más frecuentes se dan en el procesamiento auditivo central, por lo que se sugiere que las pruebas dirigidas a detectar este problema, se realicen habitualmente en esta población, para lograr un diagnóstico precoz.^{27,28}

A pesar de los hallazgos que relacionan la audición con el DCL y la EA, existe la interrogante de si ambas son manifestaciones ocasionadas por la edad o bien si tienen una causa en común diferente del proceso mismo de envejecimiento. Para intentar contestar esta pregunta, se ha demostrado que al estimar el umbral auditivo electrofisiológico por medio de Potenciales Evocados Auditivos de estado estable (PEAee), se pueden observar diferencias entre las respuestas que corresponden a la disminución auditiva ocasionada por la edad, y las respuestas por pérdida auditiva presente en las personas con EA y DCL.²⁹ Lo anterior sugiere entonces, que los PEAee podrían ser una prueba potencialmente útil para detectar el deterioro cognitivo en etapas tempranas de la enfermedad.

Adicionalmente, con el objetivo de evaluar la respuesta auditiva a nivel cortical, se ha estudiado la utilidad de la prueba auditiva P300 y se ha mostrado que podría ser un marcador diferencial de la EA en fase preclínica, ya que los hallazgos indican que en personas con EA, hay una mayor latencia y una menor amplitud de las respuestas P300 en comparación con la población que presenta DCL y con personas sin problemas cognitivos.^{30,31} Parece entonces que la prueba auditiva P300 podría dar información sobre la progresión de la enfermedad ya que los resultados de una mayor latencia y una disminución de la amplitud de este subcomponente se relacionan con la gravedad de la patología.

A pesar de que la EA es la enfermedad neurodegenerativa con mayor prevalencia a nivel mundial y es en la que se han hecho gran cantidad de estudios, la pérdida de audición también ha sido relacionada con otras patologías como lo es el caso de la Enfermedad de Parkinson, que es la segunda enfermedad neurodegenerativa más prevalente después de la EA.³²

Enfermedad de Parkinson

La EP es una enfermedad neurodegenerativa con etiología aún desconocida, pero se relaciona con la pérdida de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra del mesencéfalo, que proyectan al caudado putamen.³³ La EP comúnmente se caracteriza por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez, y por eso ha sido clásicamente considerada y estudiada como un trastorno motor.³² Sin embargo, la EP también afecta algunas funciones cognitivas y su rango de afectación va desde déficits sutiles, hasta el DCL.³⁴

En las últimas décadas se han investigado las manifestaciones no motoras que también afectan de gran forma la calidad de vida de la persona que padecen EP.³⁵ Estas manifestaciones han tomado relevancia al ser sugeridas como posibles indicadores tempranos de la enfermedad.³⁶

En concordancia con lo anterior, se cree que la pérdida de audición podría ser uno de los síntomas no motores de aparición temprana en la EP, ya que diversos estudios han demostrado una mayor incidencia de EP en las personas que presentaban pérdida de audición, al compararlas con aquellas sin deterioro auditivo.^{23,37}

Dentro de las manifestaciones auditivas se ha evidenciado, presencia de umbrales elevados en la audiometría de tonos puros y ausencia de Emisiones Otoacústicas (EOA), es decir, pérdida auditiva y daño coclear en células ciliadas, respectivamente. Si bien es cierto, la ausencia de las EOA y la pérdida auditiva se han relacionado con el proceso normal de envejecimiento,³⁸ se ha demostrado que las personas con EP tienen mayor pérdida auditiva y ausencia de EOA al compararlas con personas sin EP, emparejados por edad y sexo.³⁷

Curiosamente, la neurotransmisión química en el órgano de Corti se asemeja a la interacción sináptica observada en los ganglios basales. El glutamato y la dopamina, liberados en las células ciliadas internas, también juegan un papel clave en la neurotransmisión auditiva y la percepción precisa de los sonidos.³⁹ Se cree que la dopamina tiene un efecto neuroprotector en la cóclea y al disminuir ocasiona mayor vulnerabilidad, esto unido a una liberación excesiva de glutamato de las células ciliadas internas se induce un daño excitotóxico de las neuronas auditivas primarias afectando también la vía auditiva.⁴⁰

Los daños ocasionados en las vía auditiva del tronco cerebral han sido identificados por medio de Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral (PEATC) en los que se observan latencias aumentadas en la onda V, comparadas con las de personas sin EP.⁴¹ Además, es importante resaltar que estos aumentos en latencia muestran una correlación positiva con la gravedad de la enfermedad.⁴²

También, se ha identificado un aumento de latencia y una disminución de amplitud en las respuestas del potencial evocado auditivo P300 en las personas con EP en etapas tardías, lo cual indica que el P300 podría ser útil en el monitoreo de los cambios dinámicos durante el curso de la enfermedad.⁴³

A pesar de que existe una amplia literatura que intenta relacionar la pérdida de audición con el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas como EA y EP, aún existen muchas interrogantes y puntos de vista del por qué sucede esta relación y si esta podría llegar a convertirse en un marcador temprano o diferencial de alguna de las enfermedades mencionadas anteriormente. Se han propuesto diversas teorías que buscan dar una posible explicación a esta relación.

Teorías sobre la relación entre la pérdida auditiva y la demencia

Dentro de las diversas teorías se han propuesto tres posibles mecanismos que podrían explicar la relación entre la hipoacusia y la demencia: carga cognitiva, cambios estructurales y funcionales del cerebro, y aislamiento social.¹⁷

Carga cognitiva

En presencia de hipoacusia los sonidos se perciben de manera distorsionada, esto hace que se requiera un mayor esfuerzo cognitivo para lograr comprender el mensaje, por lo que la asignación de fuentes neuronales al proceso de audición puede causar el agotamiento de las fuentes cognitivas que están reservadas para otros procesos, como la memoria de trabajo, la velocidad perceptiva y el proceso ejecutivo.^{18,28,44,45}

De esta manera, se cree que las personas con pérdida auditiva tendrían un mayor riesgo de desarrollar problemas cognitivos, debido al agotamiento de la reserva cognitiva. Basado en esta teoría se propone que el uso de audífonos podría minimizar el gasto de la reserva cognitiva al tener una mejor percepción del sonido. Sin embargo, se necesita más investigación al respecto para aumentar la evidencia en esa dirección.⁴⁴

Cambios estructurales y funcionales del cerebro

Greenough, Black y Wallace,⁴⁶ proponen que a partir de la experiencia sensorial se forman conexiones sinápticas entre las células nerviosas, de esta manera la base neural de los procesos dependientes de la experiencia parece implicar la formación activa de nuevas conexiones sinápticas. A pesar de que la mayoría de estudios sobre esta teoría se han basado en las experiencias visuales, el sentido de la audición también forma parte de la experiencia sensorial. Al haber pérdida auditiva la percepción del estímulo auditivo se vuelve cada vez más deficiente por ende las conexiones sinápticas se deterioran.

Además, los cambios no solamente se presentan a nivel sináptico, también se han evidenciado cambios en la estructura cerebral de personas con hipoacusia.⁴⁴ En un estudio de seguimiento de 6.4 años, se demostró por medio de resonancia magnética, que las personas con pérdida auditiva tienen volúmenes cerebrales reducidos en

comparación con personas de la misma edad sin pérdida auditiva.⁴⁷

Los cambios estructurales han sido evidenciados en la materia gris de la corteza auditiva y en el lóbulo temporal.⁴⁷ Este último es importante no solo para el procesamiento del lenguaje hablado, sino también para la memoria semántica, la integración sensorial, y además como se mencionó anteriormente, es una de las regiones involucradas en las primeras etapas de DCL y EA temprana.²⁵

Aislamiento social

Las relaciones sociales son un factor importante para la salud cognitiva, de esta manera se ha demostrado que la participación en actividades sociales se relaciona significativamente con una mejor función cognitiva.⁴⁸ Cuando una persona experimenta pérdida de audición tiende a aislarse pues la comunicación con las otras personas se dificulta.^{10,18,21,44} Este aislamiento a su vez podría ser el causante de la depresión, que también afectará la función y desarrollo cognitivo.⁴⁹

Las teorías propuestas, a pesar de tratar de entender los mecanismos que podrían llevar a deterioro cognitivo, aún no son capaces de establecer de manera unívoca la relación entre la pérdida de audición y el deterioro cognitivo y demencia.

Perspectivas futuras

Como se dijo al inicio de este artículo, una consecuencia del envejecimiento en la población mundial y por ende de Costa Rica es el aumento de los casos de enfermedades relacionadas con la demencia como la EA y la EP, por lo tanto identificar estrategias para combatir esta condición se ha convertido en una prioridad de salud pública. Si la pérdida auditiva es un factor de riesgo para el deterioro cognitivo, lo cual aún es materia de especulación, utilizar técnicas de medición auditiva podría ser una forma de detectar precozmente la demencia y así quizás se podría detener su progresión.

A partir de la evidencia científica, se puede sugerir que la pérdida auditiva periférica, que tiene una gran prevalencia, podría ser uno de los factores de riesgo modificable en la mediana edad. Por su parte, la pérdida auditiva de origen central que no parece ser modificable, podría constituir un síntoma prodrómico en el deterioro

cognitivo.¹⁰ Ambos hallazgos apuntan al abordaje audiológico como una herramienta muy útil en los equipos interdisciplinarios para una toma de decisión más informada.

Como parte de los grandes retos a futuro se propone determinar si la intervención a través de la rehabilitación auditiva, podría desacelerar el progreso del deterioro cognitivo. Existe evidencia científica que sugiere que el uso de audífonos podría ayudar a reducir el riesgo de deterioro cognitivo, ya que su uso constante aumenta la actividad nerviosa y el grosor cortical en el área auditiva, el área de lenguaje y las áreas de integración multimodal.⁵⁰

Como se mencionó anteriormente se ha demostrado que las personas con deterioro auditivo tienden a aislarse por no poder comunicarse de manera efectiva y por tanto la estimulación auditiva podría disminuir ese aislamiento, y a partir de esto, se podría abordar uno de los riesgos psicosociales que han sido sugeridos como subyacentes al deterioro cognitivo.⁴⁹

Debido a los posibles beneficios que podría generar el uso de prótesis auditivas, se sugiere que si en un futuro los dispositivos auditivos fueran suministrados a esta población, el proceso de adaptación auditiva no debería consistir exclusivamente en la administración y programación de la prótesis, sino que también debería incluir un proceso de acompañamiento integral que garantice la adherencia al tratamiento protésico, para poder entender mejor los procesos concomitantes y obtener información de su progresión.

La tendencia científica actual nos presenta horizontes novedosos que se espera nos permitan comprender e incluso encontrar nuevas formas de abordaje para el deterioro cognitivo y las enfermedades neurodegenerativas.

Conclusión

La pérdida auditiva se ha convertido en un tema de interés en la búsqueda de la comprensión de los procesos neurodegenerativos y su posible detección temprana. A partir de las distintas pruebas auditivas tanto subjetivas como objetivas, podrían proponerse, en un futuro, programas de detección temprana que tengan como objetivo poder abordar las enfermedades en momentos donde se puedan aún fortalecer los ya conocidos

mecanismos compensatorios que nuestro sistema nervioso tiene. Debemos afinar los diagnósticos y un abordaje audiológico podría ser una opción preliminar.

Créditos

Agradecemos a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica por el apoyo a través del proyecto 837-B5-706.

Créditos

Ninguno a mencionar.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores declara conflictos de interés.

Fuentes de financiamiento

Vicerrectoría de Investigación, Universidad de Costa Rica, Proyecto: 837-B5-706.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estimaciones y Proyecciones de Población por sexo y edad (cifras actualizadas) 1950 -2050 [Internet]. 2008. Disponible en: http://www.inec.go.cr/sites/default/files/documentos/inec_institucional/publicaciones/01_estimaciones_y_proyecciones_de_poblacion_1950_-_2050.pdf
2. Gale SA, Acar D, Daffner KR. Dementia. *Am J Med.* octubre de 2018;131(10):1161-1169.
3. Zurique C, Cadena MO, Zurique M, Camacho PA, Sánchez M, Hernández S, et al. Prevalencia de demencia en adultos mayores de América Latina: revisión sistemática. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* noviembre de 2019;54(6):346-55.
4. World Health Organization. Dementia a public health priority [Internet]. Ginebra Suiza; 2012 p. 5-9. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf?sequence=1
5. Martin P, Anders W, Maëlenn G, Gemma-Claire A, Yu-Tzu W, Matthew P. The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. *Alzheimer's Disease International.* 2015 [citado 10 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
6. Asociación Costarricense de Alzheimer y otras Demencias Asociadas. Investigación mundial en demencia presenta primeros resultados en Costa Rica [Internet]. ASCADA. 2018. Disponible en: <https://ascadacr.wordpress.com/2018/02/13/investigacion-mundial-en-demencia-presenta-primeros-resultados-en-costarica/>
7. Prince M. Progress on dementia—leaving no one behind. *The Lancet.* diciembre de 2017;390:e51-e53.
8. Valls-Pedret C, Molinuevo JL, Rami L. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol.* 2010;51(08):471.

9. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 de agosto de 2012;2(8):1-18.
10. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. diciembre de 2017;390:2673-734.
11. Organización Mundial de la Salud. Sordera y pérdida de la audición [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
12. Gutiérrez-Rodríguez J, Guzmán-Gutiérrez G. Definición y prevalencia del deterioro cognitivo leve. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. junio de 2017;52(Supl 1):3-6.
13. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement*. junio de 2015;11(6):718-726.
14. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *Laks J*, editor. *PLoS ONE*. junio de 2012;7(6):e38268.
15. Monsalve A, Korenfeld V, Guarín A, Buitrago L. Rehabilitación cognitiva y funcionamiento sensorial en personas mayores con deterioro cognitivo leve. *Rev Chil Ter Ocupacional*. agosto de 2013;13(1):71-79.
16. Amieva H, Ouvrard C, Giulioi C, Meillon C, Rullier L, Dartigues J-F. Self-reported hearing loss, hearing aids, and cognitive decline in elderly adults: a 25 year study. *J Am Geriatr Soc*. octubre de 2015;63(10):2099-2104.
17. Davies HR, Cadar D, Herbert A, Orrell M, Steptoe A. Hearing impairment and incident dementia: findings from the english longitudinal study of ageing. *J Am Geriatr Soc*. septiembre de 2017;65(9):2074-81.
18. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. Hearing impairment and incident dementia and cognitive decline in older adults: the health ABC study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 12 de abril de 2016;72(5):703-9.
19. Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L, Almeida OP. Hearing loss and the risk of dementia in later life. *Maturitas*. 2018;112:1-11.
20. Fritze T, Teipel S, Óvári A, Kilimann I, Witt G, Doblhammer G. Hearing Impairment Affects Dementia Incidence. An Analysis Based on Longitudinal Health Claims Data in Germany. *Bayer A*, editor. *PLoS ONE*. julio de 2016;11(7):1-19.
21. Gurgel RK, Ward PD, Schwartz S, Norton MC, Foster NL, Tschanz JT. Relationship of hearing loss and dementia. *Otol Neurotol*. junio de 2014;35(5):775-81.
22. Akyikt A, Subafii B, Sakallioğlu Ö, Polat C, Düzer S, Kelefi E, et al. Hearing levels in patients with Alzheimer's dementia. *Turk J Geriatr*. 2014;17(3):285-9.
23. Lai S-W, Liao K-F, Lin C-L, Lin C-C, Sung F-C. Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson's disease in older people in Taiwan. *Eur J Neurol*. mayo de 2014;21(5):752-7.
24. Armstrong R. Review article What causes alzheimer's disease? *Folia Neuropathol*. 2013;3(3):169-188.
25. Braak H, Braak E. Staging of alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging*. 1 de mayo de 1995;16(3):271-8.
26. Shen Y, Ye B, Chen P, Wang Q, Fan C, Shu Y, et al. Cognitive Decline, Dementia, Alzheimer's Disease and Presbycusis: Examination of the Possible Molecular Mechanism. *Front Neurosci*. 2018;12:1-14.
27. Gates GA, Anderson ML, McCurry SM, Feeney MP, Larson EB. Central Auditory Dysfunction as a Harbinger of Alzheimer Dementia. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. abril de 2011;137(4):390.
28. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment—a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol*. 17 de marzo de 2015;11(3):166-75.
29. Shahmiri E, Jafari Z, Noroozian M, Zendeabad A, Haddadzadeh Niri H, Yoonessi A. Effect of mild cognitive impairment and Alzheimer disease on Auditory Steady-State Responses. *Basic Clin Neurosci J*. julio de 2017;8(4):299-306.
30. Hedges D, Janis R, Mickelson S, Keith C, Bennett D, Brown BL. P300 amplitude in Alzheimer's disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin EEG Neurosci*. 2016;47(1):48-55.
31. Howe AS, Bani-Fatemi A, De Luca V. The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Cogn*. 2014;86(1):64-74.
32. Castro-Toro A, Buriticá OF. Enfermedad de parkinson: criterios diagnósticos, factores de riesgo y de progresión, y escalas de valoración del estadio clínico. *Acta Neurológica Colomb*. 2014;30(4):300-6.
33. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro Á, Obeso JÁ. Actualización en la enfermedad de Parkinson. *Rev Médica Clínica Las Condes*. mayo de 2016;27(3):363-379.
34. Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, Dahodwala N, Dobkin RD, Ellis T, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health. *Npj Park Dis*. diciembre de 2018;4(1):19.
35. Berganzo K, Tijero B, González-Eizaguirre A, Somme J, Lezcano E, Gabilondo I, et al. Síntomas no motores y motores en la enfermedad de Parkinson y su relación con la calidad de vida y los distintos subgrupos clínicos. *Neurología*. noviembre de 2016;31(9):585-591.
36. Siderowf A, Lang AE. Premotor Parkinson's disease: Concepts and definitions. *Mov Disord*. abril de 2012;27(5):608-616.
37. Pisani V, Sisto R, Moletti A, Di Mauro R, Pisani A, Brusa L, et al. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: A preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):987-91.
38. Castillo E, Carricondo F, Bartolomé MV, Vicente-Torres A, Poch-Broto J, Gil-Lozaga P. Presbiacusia: degeneración neuronal y envejecimiento en el receptor auditivo del ratón C57/BL6J. *Acta Otorrinolaringológica Esp*. enero de 2006;57(9):383-387.
39. Ruel J, Wang J, Rebillard G, Eybalin M, Lloyd R, Pujol R, et al. Physiology, pharmacology and plasticity at the inner hair cell synaptic complex. *Hear Res*. mayo de 2007;227(1-2):19-27.
40. Lendvai B, Halmos GB, Polony G, Kapocsi J, Horváth T, Aller M, et al. Chemical neuroprotection in the cochlea: The modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. *Neurochem Int*. agosto de 2011;59(2):150-158.
41. Yılmaz S, Karalý E, Tokmak A, Güçlü E, Koçer A, Öztürk Ö. Auditory evaluation in Parkinsonian patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. mayo de 2009;266(5):669-671.
42. Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Méndez-Hernández E, Salas-Pacheco JM, et al. Auditory- and Vestibular-Evoked Potentials Correlate with Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *Front Neurol*. febrero de 2017;8(55):1-8.
43. Tang H, Huang J, Nie K, Gan R, Wang L, Zhao J, et al. Cognitive profile of Parkinson's disease patients: a comparative study between

- early-onset and late-onset Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* marzo de 2016;126(3):227-234.
44. Uchida Y, Sugiura S, Nishita Y, Saji N, Sone M, Ueda H. Age-related hearing loss and cognitive decline -The potential mechanisms linking the two. *Auris Nasus Larynx.* febrero de 2019;46(1):1-9.
 45. Wayne RV, Johnsrude IS. A review of causal mechanisms underlying the link between age-related hearing loss and cognitive decline. *Ageing Res Rev.* septiembre de 2015;23:154-166.
 46. Greenough WT, Black JE, Wallace CS. Experience and Brain Development. *Child Dev.* junio de 1987;58(3):539.
 47. Lin FR, Ferrucci L, An Y, Goh JO, Doshi J, Metter EJ, et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *NeuroImage.* abril de 2014;90(1):84-92.
 48. Hwang J, Park S, Kim S. Effects of participation in social activities on cognitive function among middle-aged and older adults in Korea. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(10).
 49. Bagheri F, Borhaninejad V, Rashedi V. Alzheimer's disease and hearing loss among older adults : a literature review. *Int J Psychol Behav Sci.* 2018;8(5):77-80.
 50. Pereira-Jorge MR, Andrade KC, Palhano-Fontes FX, Diniz PRB, Sturzbecher M, Santos AC, et al. Anatomical and Functional MRI Changes after One Year of Auditory Rehabilitation with Hearing Aids. *Neural Plast.* septiembre de 2018;2018:1-13.