



**Universidad
Europea**
CENTRO PROFESIONAL

***Sinaptopatía coclear: La pérdida
auditiva no detectada por los
audioprotesistas***

**DIPLOMA TÉCNICO SUPERIOR EN AUDIOLOGÍA PROTÉSICA
Cursos académicos 2021-2023**

Alumno: MOHAMED YESSIN AMMAR

Tutor: AGUSTIN GARCIA OLIVA MONTORO

Agradecimientos

Deseo expresar ante todo mi gratitud al señor AGUSTÍN GARCÍA OLIVA MONTORO, mi Tutor del Proyecto y profesor de Elección y ajuste de audífonos, por su formidable eficacia y disponibilidad. Más allá de sus conocimientos científicos, me gustaría destacar sus consejos y su buena voluntad, que han contribuido en gran medida al éxito de este trabajo.

En segundo lugar, quiero dar las gracias al cuerpo docente y administrativo de la Universidad Europea de Madrid por la calidad de la enseñanza ofrecida y el apoyo del equipo administrativo.

En tercer lugar, gracias a mi profesora de español Pilar TORRES, que me facilitó el aprendizaje de esta magnífica lengua a través de su pedagogía.

También aprovecho para agradecerse a la señora Anaïs Khalidi mi tutora del centro de trabajo, por su confianza y los conocimientos que ha sabido compartir conmigo, así como por su disponibilidad y la calidad de su asistencia en el centro de audio.

¡Gracias a todos los miembros del grupo M22, con los que he disfrutado mucho trabajando! Conservo un excelente recuerdo de todo el equipo.

Por último, muchas gracias a mi esposa Amal por su apoyo incondicional, tanto moral como económico, y a mis queridos hijos Aline y Jad que no han dejado de animar a su padre.

Tabla de contenidos

- I. Introducción
- II. Anatomía del oído interno
 - A. El vestíbulo
 - B. La cóclea
 - C. El órgano de Corti
 - D. Células ciliadas internas
 - E. Células ciliadas externas
 - F. El nervio auditivo
- III. Funcionamiento de las sinapsis
 - A. Potencia de repos - potencia de acción de una célula excitable
 - B. La célula nerviosa
 - C. Funcionamiento sináptico
- IV. La audiometría tonal, vocal y ósea para detectar la sinaptopatía coclear
 - A. Audiometría Tonal Luminar
 - 1. Metodología
 - 2. Interpretación de resultados
 - 3. Enmascaramiento
 - B. Audiometría Verbal
 - 1. Metodología
 - 2. Interpretación de resultados
 - 3. Enmascaramiento
- V. La Sinaptopatía Coclear
 - A. Histórico
 - B. Diagnóstico actual: ¿Cómo identificar la sinaptopatía coclear?
 - C. Exploración funcional
 - 1. Otoemisiones acústicas (OEA)
 - 2. Los potenciales evocados auditivos (PEA)
 - 3. Prueba ABR (Respuesta Auditiva del Tronco Cerebral)
 - 4. La electrococleografía
- VI. Soluciones innovadoras para el tratamiento
 - A. La proteína RGB
 - B. El proyecto EarDiTech
- VII. Conclusión

Resumen

La sinaptopatía coclear es el primer signo de daño auditivo irreversible causado por el envejecimiento, la exposición excesiva al ruido o la ototoxicidad. Afecta principalmente a la comunicación en entornos ruidosos y, a pesar de su alta prevalencia entre las personas con discapacidad auditiva, actualmente no existe ningún tratamiento o diagnóstico clínico disponible. En la primera parte de este estudio vamos a demostrar que las pruebas auditivas realizadas en un centro de audio (Audiometría Tonal Luminar y Verbal) no permiten hasta ahora detectar la sinaptopatía coclear.

En la segunda parte, veremos cómo se puede identificar la sinaptopatía coclear a través de la exploración funcional: Otoemisiones acústicas (OEA), los potenciales evocados auditivos (PEA), la prueba ABR (Respuesta Auditiva del Tronco Cerebral) y la electrococleografía.

Finalmente, abordaremos todas las innovaciones y los trabajos en curso para la detección y el tratamiento de esta anomalía auditiva con el fin de imaginar una mejor gestión de la sordera oculta en un futuro próximo.

Abstract

Cochlear Synaptopathy is the first sign of irreversible hearing damage caused by aging, excessive exposure to noise, or ototoxicity. It mainly affects communication in noisy environments and, despite its high prevalence among hearing impaired people, there is currently no clinical treatment or diagnosis available. In the first part of this study we will demonstrate that the auditory tests carried out in an audio center (Pure-tone audiometry and speech discrimination test) do not allow until now to detect Cochlear Synaptopathy. In the second part, we will see how Cochlear Synaptopathy can be identified through functional exploration: Otoacoustic emissions (OAS), Auditory Evoked Potentials (PEA), the Auditory Brainstem Response ABR and Electrocochleography.

Finally, we will address all innovations and ongoing work for the detection and treatment of this hearing abnormality in order to imagine a better management of hidden deafness in the near future.

I. Introducción

Durante décadas, el consenso en la comunidad científica y médica fue que las células ciliadas externas eran los elementos más frágiles de la cóclea frente a los daños relacionados con la edad, la sobreexposición sonora, las drogas ototóxicas, y muchos otros factores relacionados con el oído interno. Las investigaciones científicas realizadas en animales o en seres humanos han sugerido que la pérdida de las células ciliadas externas precede siempre a la de las fibras del nervio auditivo (Johnsson, 1974; Johnsson and Hawkins, 1976) y que la degeneración de las neuronas cocleares fue una consecuencia retardada de la pérdida de las células sensoriales (Bohne and Harding, 2000).

Precisamente por este dogma, las elevaciones temporales de los umbrales auditivos siguen considerándose benignas. La legislación europea, a través de la directiva que se incorporó al derecho francés mediante el Decreto N.º 2006-892, de 19 de julio de 2006, relativo a las prescripciones de seguridad y de salud, prescribe dosis máximas de exposición al ruido basadas en la elevación de los umbrales auditivos con el fin de proteger a los trabajadores. En otras palabras, la legislación sólo protege las exposiciones sonoras que provocan un aumento permanente de los umbrales auditivos.

Los trabajos recientes de Kujawa y Liberman, 2009 han permitido establecer que este dogma era falso. En efecto, las células ciliadas externas, que están estrechamente vinculadas a los umbrales auditivos, no son los elementos del oído interno más susceptibles a traumatismos sonoros o al envejecimiento.

En los últimos años, varios equipos de investigación han intentado reproducir resultados de estudios con animales en humanos. En los estudios histológicos, los investigadores utilizaron técnicas de inmunofluorescencia para visualizar y cuantificar sinapsis y neuronas auditivas en cadáveres humanos. La sinaptopatía se identificó claramente en función del envejecimiento (Wu, P. Z., Liberman, 2018; Kujawa, S. G., Liberman, 2011). Para los cadáveres con una historia de exposición al ruido durante su vida, la sinaptopatía era más importante.

Es necesario desarrollar una herramienta capaz de medir la sinaptopatía en humanos vivos. Para los estudios que utilizan diversas mediciones electrofisiológicas (para medir el funcionamiento de los conductos auditivos nerviosos), los resultados son divergentes. Algunos equipos han sido capaces de identificar índices de sinaptopatía para personas con audición normal, pero que presentan una exposición de riesgo al ruido. Otros equipos de investigación no pudieron mostrar diferencias entre individuos expuestos y no expuestos al ruido (Yeend, I., Beach, E. F., Sharma, M., & Dillon, H. 2017)

Actualmente, existen varias dificultades que afectan a nuestra capacidad de detectar la sinaptopatía en humanos. En primer lugar, hay que recordar que el ser humano posee una diversidad genética mucho mayor que las ratas. Estas diferencias entre individuos pueden hacer que la detección de la sinaptopatía sea muy compleja. En segundo lugar, es posible que las medidas utilizadas no sean suficientemente sensibles. Los cuestionarios para cuantificar la exposición al ruido de una persona (para determinar si está en riesgo de desarrollar sinaptopatía) dependen de su capacidad para recordar su exposición al ruido durante toda su vida. También es posible que las herramientas utilizadas no midan específicamente la integridad de las estructuras afectadas por la sinaptopatía. Finalmente, el ser humano es más tolerante al ruido que especies animales como las ratas.

¿Sería posible entonces detectar la sinaptopatía en una fase temprana?
¿Podría este fenómeno de sinaptopatía, acelerado por nuestra exposición al ruido (en el trabajo, en el ocio y en el medio ambiente), explicar en parte la sordera observada a medida que envejecemos? ¿Existen remedios o tratamientos para la sinopsis?

Trataremos de responder a estas preguntas a lo largo de este estudio.

II. Anatomía del oído interno

El oído interno es la parte invisible del oído: abarca la cóclea, el vestíbulo y el nervio auditivo. La cóclea y el vestíbulo son los dos órganos sensoriales del oído interno: comparten propiedades fisiológicas y morfológicas como por ejemplo el líquido endolinfático. Gracias al oído interno, los sonidos se transforman en señales nerviosas que luego son descifradas por el cerebro.

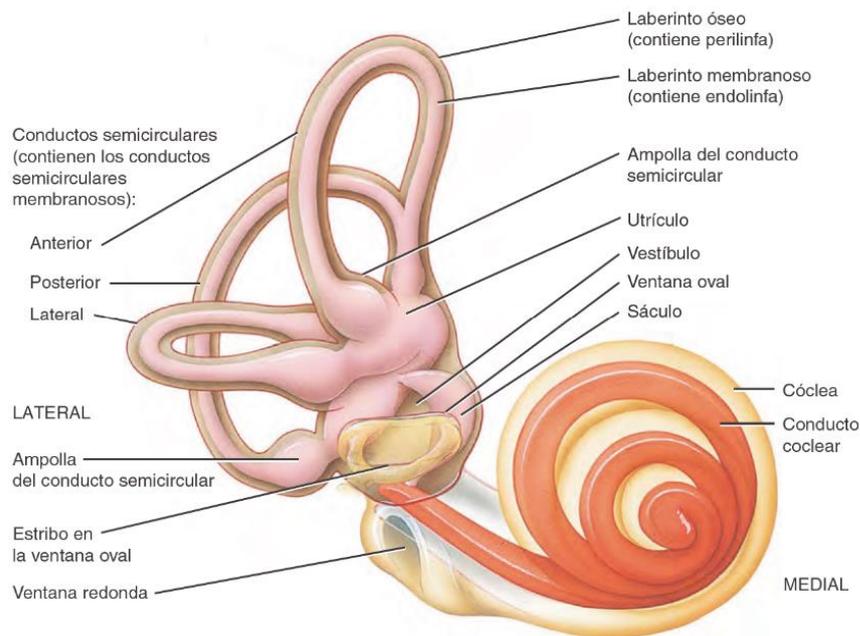


Figura 1. Componentes del oído interno derecho

La cavidad vestibular contiene al sáculo, al utrículo y a tres canales semicirculares, mientras que la cavidad coclear es la que alberga al órgano de Corti. La cóclea es el asiento de la audición: se mueve cuando el estribo se mueve por efecto del sonido. En el interior, el órgano de Corti transforma este movimiento en un mensaje eléctrico a través del nervio auditivo: la onda mecánica se convierte en una onda eléctrica en forma de impulsos sensoriales a través del cerebro: es el asiento de los receptores sensoriales de la audición. El nervio auditivo transmite el mensaje eléctrico fabricado en la cóclea a varias regiones del cerebro.

A. El vestíbulo

El vestíbulo es una maravilla de la evolución que reúne en el volumen de una avellana, un detector tridimensional de extrema sensibilidad y un amplificador de alta fidelidad capaces de informar al cerebro en tiempo real de las menores aceleraciones a las que está sometida nuestra cabeza. El vestíbulo está constituido por el utrículo y el sáculo, pero en el sistema vestibular se pueden añadir también los tres canales semicirculares. Al igual que la cóclea, el vestíbulo también tiene células ciliadas divididas en dos tipos. El tipo I, que son las células en forma de ánfora rodeadas por una terminación nerviosa relacionada en cáliz y el tipo II que son células algo cilíndricas con espinillas sinápticas de fibras nerviosas relacionadas. El sistema vestibular permite detectar la orientación de la cabeza en el espacio gracias a los movimientos líquidos de los canales semicirculares que están dispuestos en los tres planos del espacio y comunican con el epitelio sensorial donde descansan las células ciliadas, llamada mácula, utrículo y sacarosa. La mácula del útero permite detectar la orientación horizontal y la del saco la orientación vertical.

El interior de la mácula está cubierto por una capa gelatinosa salpicada de pequeños cristales de carbonato de calcio (CaCO_3) que se llaman otolitos u órganos otolíticos que permiten aprehender la inercia, la sensación de aceleración lineal de la cabeza (Khan and Chang, 2013).

B. La cóclea

La cóclea es una cavidad ósea en espiral rodeada por la cápsula timpánica y empotrada profundamente en el hueso temporal que se asemeja extrañamente a la concha de un caracol, de ahí su nombre del griego "kochlias" que significa caracol espiral. Esta cavidad está dividida en tres canales o rampas. Las dos rampas más exteriores, la rampa vestibular y la rampa timpánica, están separadas por la rampa coclear entre sí a lo largo de la espiral.

La rama vestibular y el tímpano contienen el mismo fluido llamado perilinfa, que en su composición es muy similar a un líquido extracelular y con un potencial bastante neutro (Fettiplace, 2017). La rama vestibular comienza en la ventana oval y como su nombre indica también se comunica con el vestíbulo. Mientras que la rama tímpano, comienza en el nivel de la ventana redonda.

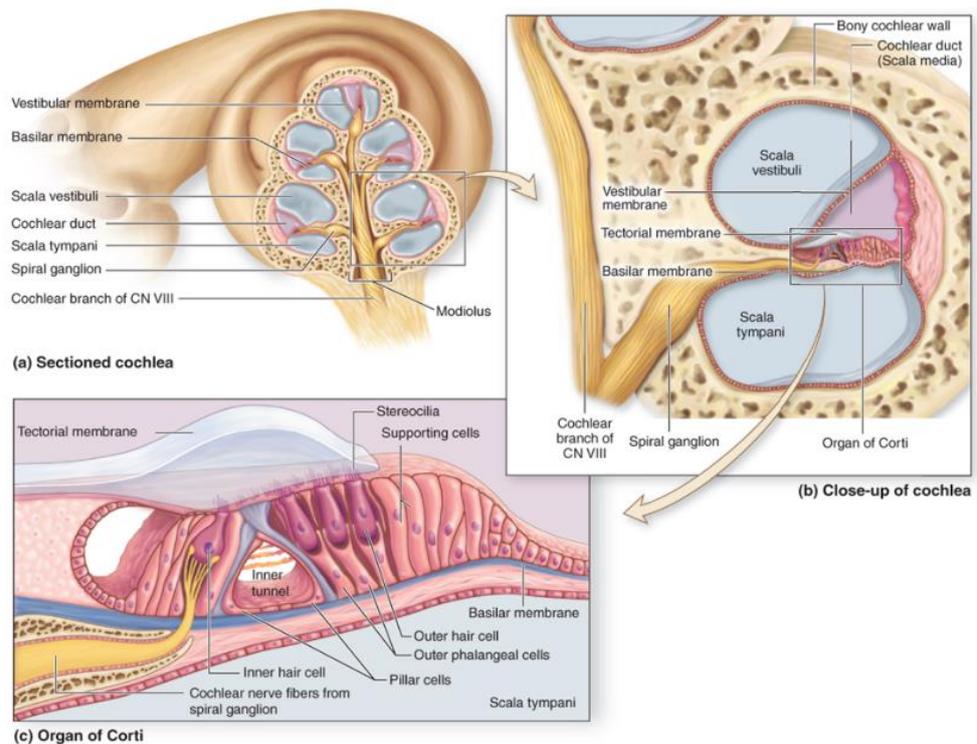


Figura 2. A: cóclea anterior. B: sección de la cóclea donde se observan las tres rampas: rama vestibular, rama media o conducto coclear y rama timpánica. C : detalle del órgano de Corti asentado sobre la membrana basilar.

La última rama, la rama coclear o media, está completamente aislada del resto de la cóclea. Está separada de la rama vestibular por la membrana de Reissner y de la rama timpánica por la membrana basilar. Una de las razones de este aislamiento es la composición particular del fluido que circula en él, la endolinfa, un líquido muy rico en K^+ y pobre en Na^+ que posee un potencial positivo que hace pensar en un líquido intracelular. Esta alta concentración de iones K^+ se mantiene activamente por la estra vascular, rica en bombas iónicas Na/K -ATPase (Ferrary, 2007).

C. El órgano de Corti

En esta rama coclear se encuentra el órgano de Corti que descansa sobre la membrana basilar. El órgano de Corti es el epitelio sensorial que permite la transducción del sonido por células mecano-receptoras: las células ciliadas. Dos tipos de células ciliadas lo componen, primero una fila de células ciliadas internas CCI (aproximadamente 3.500 en humanos y 800 en ratones), seguido de 3 a 5 filas de células ciliadas externas CCA (12.000 en seres humanos y 2.500 en ratones; (Glueckert et al., 2005).

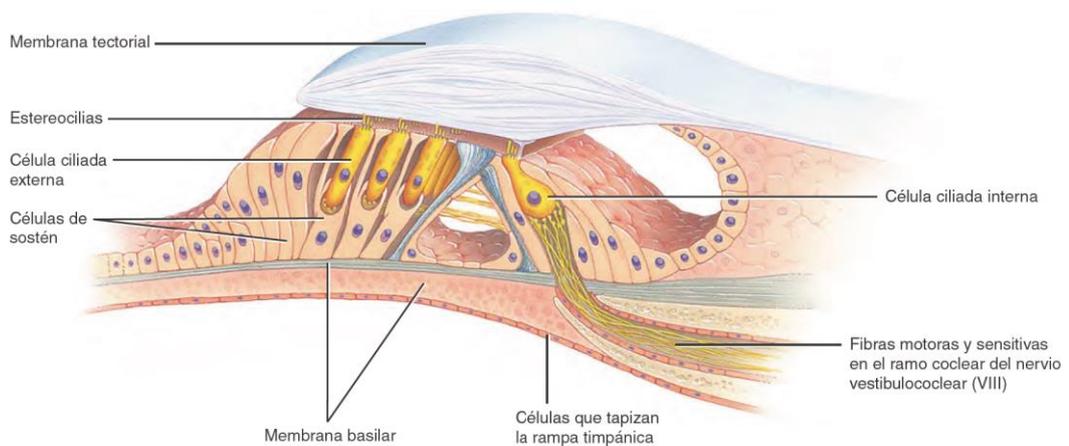


Figura 3. Vista con aumento del órgano espiralado de Corti

Las células ciliadas están rodeadas de células de apoyo que, en primer lugar, tienen un papel estructural en el mantenimiento de las células ciliadas, pero también tendrían un papel funcional en el mantenimiento de la homeostasis extracelular, la sinaptogénesis, la polaridad planar de las células ciliadas y también sobre la eliminación y regeneración de las células ciliadas dañadas (Li-dong et al., 2008; Wan et al., 2013).

Las células de Deiters (o células falangianas externas) son las células de apoyo que mantienen a los CCEs en su posición, son la conexión entre la membrana basilar y los externos, desempeñarían el papel de amortiguador de las oscilaciones mecánicas de los CCEs (Dulon et al., 1994). Los CCI, por su parte, son mantenidos en la membrana basilar por las células que bordean los internos del lado medial (Inner border cells) y por las células falángicas internas del lado lateral (a los externos) estas células actuarían como células

gliales que capturan glutamato en la hendidura sináptica por la acción del transportador GLAST (Glowatzki et al., 2006).

Las células del pilar interno y externo separan los CCIs y los CCEs y crean un espacio llamado túnel de Corti.

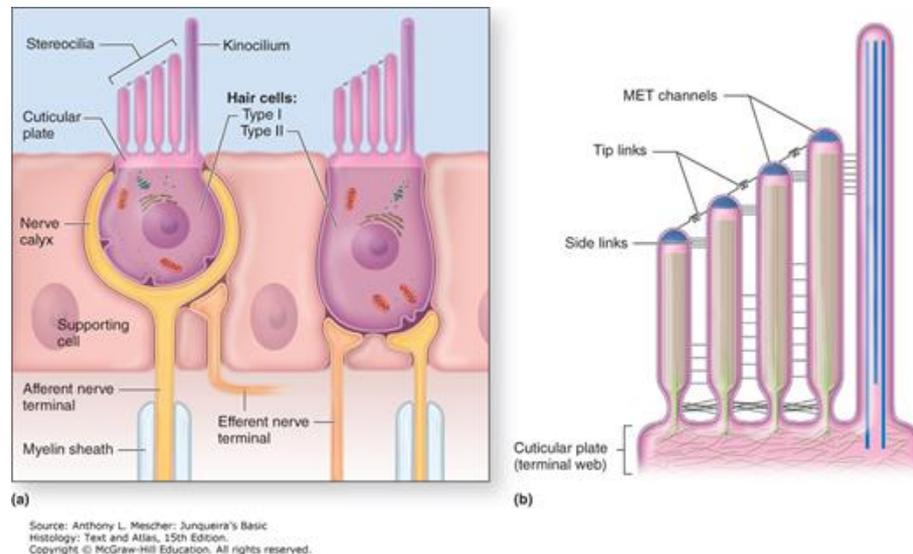


Figura 4. Estructura típica de las células sensoriales ciliadas y sus células de soporte.

D. Células ciliadas internas

Las células ciliadas internas tienen forma de pera (piriforme), tienen una longitud de unos 30 micrómetros y una anchura de hasta 10 micrómetros de diámetro, estas dimensiones son casi constantes a lo largo de la membrana basilar. Codifican la frecuencia y la intensidad de la señal acústica en señal eléctrica en las sinapsis de cinta asociadas a las fibras correspondientes del nervio auditivo. Tienen tres filas de estereocilios más bien lineales tintadas en la placa cutánea. Estas tres filas presentan pestañas que aumentan de tamaño en escalera desde el interior (lado neural) hacia el lado exterior (lateral). Estos estereocilios tienen una forma de U aplanada. En su polo apical, el lado de la cutícula, los CCIs tienen un diámetro más estrecho probablemente debido a la tensión mecánica de las uniones estrechas y adherentes entre los CCIs y sus células de apoyo. Estas uniones aseguran una estanqueidad entre perilinfa y endolinfa, pero también una cohesión mecánica.

Extrañamente, el cuerpo celular piriforme de los CCI tiene un lado redondeado o hinchado (relajado) del lado neural y más bien rectilíneo o tenso del lado pilar. Esta asimetría podría explicarse por la gran tensión física de los pilares que forman el túnel de Corti. Por otra parte, un estudio reciente (Jean et al., 2020) pone de manifiesto un posible acoplamiento eléctrico entre los CCI mediante un mecanismo de acoplamiento de membrana basolateral que permite también la difusión de macromoléculas entre CCI. Este acoplamiento de membrana, cuyas bases moleculares están aún por definir, podría permitir a los CCI funcionar en sincitio.

Las zonas activas (ZA) de los CCI presentan estructuras presinápticas muy particulares. Se llaman cintas y permiten concentrar las vesículas sinápticas glutamatérgicas en la ZA para facilitar y agilizar su tráfico hacia su punto de fusión. Hay entre 6 y 20 sinapsis relacionadas por CCI, esta cifra varía según la tonotopía y la especie. De hecho en ratones, en las frecuencias mejor percibidas (12-32 kHz, medio-apical), hay un mayor número de cintas y este número va disminuyendo hacia las frecuencias más bajas y más altas (Meyer et al., 2009).

E. Células ciliadas externas

Las CCEs, gracias a sus propiedades electromecánicas permiten amplificar la señal acústica incidente y juegan el papel de resonadores en serie. Para cumplir esta función, las CCEs expresan a lo largo de su membrana basolateral una proteína motora piezoeléctrica única, la prestina (Zheng et al., 2000a). Este motor es una proteína transmembrana codificada por el gen SLC26A5 y relacionada con un transportador aniónico. En respuesta a los cambios de voltaje transmembrana como resultado de la defeción de los estereocilios, la prestina cambia de conformación y produce una disminución del área de la membrana basolateral, esto se traduce en una reducción del tamaño global de la CCA al despolarizar el potencial de la membrana y, por el contrario, un aumento del tamaño global de la CCA cuando se produce hiperpolarización (Holley et al., 1992; Matsumoto and Kalinec, 2005).

Este proceso es la base de las otoemisiones acústicas. La membrana basolateral de los CCEs contiene también una corteza de Actin-F capaz de modificar su tensión mecánica bajo la acción del Ca^{2+} intracelular, correspondiente a un control negativo de la electromovilidad prestina dependiente (Dulon et al., 1990; Dulon and Schacht, 1992).

Hay que señalar que las CCEs contactan esencialmente por fibras eferentes colinérgicas procedentes de la aceituna superior mediana que controlaría su actividad mecánica. Las CCEs expresan receptores colinérgicos muy particulares de tipo nicotínico (nAChRs) compuestos por las subunidades $\alpha 9$ - $\alpha 10$ (Elgoyhen et al., 1994; Elgoyhen et al., 2001) permeables a los iones Ca^{2+} (Blanchet et al., 1996).

F. El nervio auditivo

- *Vía aferente*

Las fibras nerviosas correspondientes del nervio auditivo se localizan en el corazón de la cóclea en el modiolo. Son neuronas predominantemente bipolares con sus cuerpos en el ganglio espiral que proyectan su dendrita hacia las células ciliadas y su axón hacia las células de los núcleos cocleares dorsales y ventrales. En los seres humanos hay una media de 30.000 fibras y no muy lejos de 16.000 en los roedores (Nadol, 1988). El 90-95% de las fibras relacionadas son de tipo I. Cada fibra relacionada de tipo I está específicamente asociada con una CCI que refuerza la tonotopía a lo largo de la cóclea. Son fibras mielinizadas gruesas que pueden tener una variabilidad de respuesta en intensidad y velocidad que permite transmitir diferentes aspectos del estímulo acústico como el tiempo, la intensidad y la frecuencia que lo componen (Fuchs and Glowatzki, 2015). El 5-10% de las fibras restantes son de tipo II, también provienen del ganglio espiral pero pasando por el túnel de Corti hacen un giro hacia la base de la cóclea para inervar algunas decenas de micrómetros más lejos los CCEs. Son fibras finas no mielinizadas muy poco activadas y sensibles al sonido. Se supone que actuarían como nociceptores y que sólo se activarían cuando se dañaran los CCE captando ATP a través de los receptores purinérgicos P2X y P2Y (Liu et al., 2015).

- **Vía eferente**

En general, existen dos tipos de fibras eferentes: las procedentes de la aceituna media superior que proyectan sobre las CCEs y las procedentes de la aceituna lateral superior que entran en contacto con las correspondientes espinillas sinápticas bajo los CCIs. El sistema eferente medio permite un control colinérgico de la amplificación coclear de los CCEs. Las fibras eferentes laterales controlan la actividad espontánea y evocada de las fibras correspondientes por una vía dopaminérgica y colinérgica (Eybalin et al., 1993; Ruel et al., 2007; Elgoyhen and Katz, 2012).

III. Funcionamiento de las sinapsis

A. Potencia de reposo - Potencia de acción de una célula excitable

El potencial de descanso se define como el potencial de la membrana. La diferencia del potencial eléctrico de la membrana de la célula es la diferencia del potencial entre los medios extra e intracelulares. Dentro de la célula, el potencial de descanso es de -70 mV: el interior de la célula está cargado negativamente y el exterior positivamente. Las membranas de lípidos son bicapas fosfolipídicas con proteínas intramembranas que son canales.

Se dice que una célula nerviosa excitable es capaz de responder a un cambio en su entorno como resultado de una estimulación. Una estimulación puede tener diferente origen: visual, químico-calórico, sonoro, etc...

Un cambio brusco en la polarización de membrana induce una variación en la permeabilidad de la membrana a ciertos iones. Se asiste, entonces, a una activación de los canales de sodio voltaje-dependiente seguido de una secuencia de acontecimiento que permiten el desencadenamiento del potencial de acción.

El potencial de acción es la variación corta y brusca del potencial de membrana de la célula, que aumenta y luego cae rápidamente. El potencial de acción tiene una duración de 1 a 2 ms, y se desarrolla de la siguiente manera:

- Una despolarización del estado de reposo: inversión brutal del potencial de la membrana de reposo transitorio y local. La amplitud específica es +100mV (-70 +30 mV).

- Una repolarización de la membrana interna cuyo potencial vuelve a su nivel inicial (-70 mV). Es la inactivación gradual de los canales de sodio y la apertura retardada de los canales de potasio (rectificación retardada).

La hiperpolarización (para algunas células nerviosas) con disminución del potencial en el estado basal (-80 mV), es el período refractario. Durante este período no se puede inducir ningún otro potencial de acción, incluso con una estimulación de alta intensidad.

- Un retorno al estado basal (-70 mV).

El potencial de acción se rige por tres reglas:

- Cuando la estimulación es insuficiente, es nula.

- Cuando la estimulación es suficiente, alcanza de entrada una amplitud máxima.

- A partir del umbral de despolarización, cualquier aumento posterior de la magnitud de la estimulación no modifica la respuesta observada.

El potencial de acción registrado en una célula nerviosa se denomina potencial de acción unitario. La actividad eléctrica registrable en un nervio, en respuesta a una estimulación, refleja la actividad sincrónica del conjunto de potenciales de acción unitarios de las fibras nerviosas. Esta actividad eléctrica registrable se llama potencial de acción global.

El potencial de acción se extiende en todas las direcciones. Si se estimula en el medio, el potencial de acción se propaga en ambas direcciones hasta encontrar una sinapsis, sin atenuación a lo largo de la fibra nerviosa. La propagación es saltatoria a través de la vaina de mielina.

La propagación saltatoria tiene como objetivo tener una conducción eléctrica rápida y un ahorro de energía.

B. La célula nerviosa

La célula nerviosa o neurona está compuesta por un cuerpo celular con un núcleo y fibras nerviosas con arborescencias terminales. Los axones son lo que permiten la unión entre el cuerpo celular y el sistema nervioso central. Los árboles terminales presentan sinapsis. Es un abultamiento especializado

donde la neurona entra en contacto con otras células (neuronas, células sensoriales, musculares...). Las neuronas son de formas diferentes según su localización y función.

C. Funcionamiento sináptico

Cuando el potencial de acción llega al elemento presináptico, se produce una liberación masiva de iones en el citoplasma a través de los canales de calcio dependientes de voltaje. Esto provoca la activación de las fibras proteínicas ultraestructurales presentes en el citoplasma. A continuación, la movilización de vesículas sinápticas permite una migración hacia la membrana presináptica donde tiene lugar el fenómeno de fusión.

Posteriormente, asistimos a una liberación del neurotransmisor en la ranura sináptica que se fijará a los receptores del elemento postsináptico. La activación de estos receptores permitirá el inicio de un potencial de acción que recorre toda la célula hasta alcanzar una nueva sinapsis. El glutamato es un neurotransmisor en el oído interno para la cóclea. Es excitador y rápido pero tóxico.

IV. ¿La audiometría tonal, vocal y ósea para detectar la sinaptopatía coclear?

La exploración audiométrica consiste en la valoración de la capacidad de un paciente para percibir tonos puros de intensidad variable (audiometría tonal) o en la cuantificación de los umbrales de reconocimiento de los sonidos del habla (audiometría verbal o logaudiometría).

A. Audiometría Tonal Liminar

Antes de la manipulación, es importante comprobar el estado del conducto auditivo y del tímpano mediante un otoscopio. Esto nos permite estar seguros de que no hay ninguna patología, o un cuerpo extraño.

1. Metodología

Se emplean sonidos puros, con un rango de frecuencias entre 125 y 8.000 HZ, siendo la intensidad del estímulo regulable en pasos de 5 dB hasta

alcanzar un máximo de 120 dB para la conducción aérea y de 40-70 dB para la ósea.

Se introduce al paciente en una cabina insonorizada y se explora la vía aérea mediante la colocación de auriculares. Se determina el umbral de audición comenzando por el oído menos patológico a priori. La primera frecuencia estudiada debe ser 1.000 Hz, para proseguir hacia las más agudas y posteriormente hacia las más graves. La estimulación se inicia con intensidades débiles, incrementadas en intervalos de 5 dB hasta conseguir la respuesta del sujeto (método del umbral ascendente), método más preciso que la obtención del umbral mediante la disminución progresiva de la intensidad (método descendente).

Tras concluir la determinación de los umbrales de la vía aérea se procede a la estimulación de la vía ósea, sustituyendo los auriculares por un vibrador que se coloca sobre la piel retroauricular.

2. Interpretación de resultados

En la práctica clínica diaria se deben considerar tanto los umbrales auditivos, con el fin de cuantificar la función auditiva, como la comparación de umbrales obtenidos mediante la estimulación de ambas vías, con el fin de clasificarla anatómicamente (transmisiva o perceptiva) y conocer las diferencias intraurales en los registros obtenidos, con el fin de aclarar posibles entidades nosológicas responsables.

En la gráfica audiométrica la intensidad se anota en el eje de ordenadas, siendo el decibelio su unidad, y las frecuencias, medidas en Hz, en el eje de las abscisas. Se anotan las respuestas los umbrales de audición, siendo la unión de los umbrales obtenidos en las distintas frecuencias, la curva audiométrica.

Las hipoacusias pueden clasificarse en función de su localización anatómica en:

- 1- Hipoacusias de transmisión, producidas por lesión del complejo tímpano-ocular.
- 2- Hipoacusias neurosensoriales, por lesión del oído interno.
- 3- Hipoacusias mixtas, con lesión en ambos niveles.

Las hipoacusias pueden además clasificarse en función de su gravedad:

- Hipoacusia leve (20-40 dB);
- Hipoacusia moderada (40-70 dB);
- Hipoacusia severa (70-90 dB);
- Hipoacusia Profunda (>90-100 dB).

3. Enmascaramiento

En ocasiones la detección de umbrales resulta ineficaz al existir competencia entre ambos oídos, detectando, por el oído no estimulado, el estímulo aplicado al oído explorado. En este caso aparecen curvas audiométricas fantasma. El enmascaramiento consiste en presentar un ruido, en el oído no explorado, para que este no perciba el sonido con que se estimula al oído en estudio, de modo que el oído sano no altere los umbrales audiométricos obtenidos al explorar el oído sano y la temida curva fantasma.

El enmascaramiento debe realizarse siempre que se explore la vía ósea, pues toda estimulación por vía ósea estimula ambos oídos con una latencia inferior al tiempo de resolución temporal de localización del sonido, y por vía aérea siempre que exista una diferencia de vías aéreas superior a 45-80 dB, según las frecuencias estudiadas, pues es a partir de esta diferencia cuando se produce la transmisión del sonido desde la vía aérea hacia la vía ósea y por lo tanto detección por el oído contralateral. Por otra parte debe realizarse siempre que el paciente explorado refiera lateralización.

B. Audiometría Verbal

1. Metodología

Se presentan listas de palabras, fonéticamente equilibradas a diferentes intensidades, trazándose una curva de inteligibilidad que se representa en una gráfica en la que las ordenadas determinan el porcentaje de palabras o fonemas comprendidos y las abscisas determinan la intensidad a la que se han presentado dichas listas de palabras. La logaudiometría mide la inteligibilidad para determinados fonemas, siendo esta el fiel reflejo de la audición social del sujeto.

Cuando se pronuncian palabras a intensidades crecientes, el receptor pasa por tres fases:

- 1) Umbral de detectabilidad: Oye pero no alcanza a reconocerlo;
- 2) Umbral de audibilidad: oye el sonido, pero no capta el significado.
- 3) Umbral de inteligibilidad: Es el que interesa medir: oye y comprende

Tenemos dos tipos de audiometría de voz: en silencio y en ruido.

- Audiometría de voz en silencio, buscando SRT (Speech Reception Threshold). Requiere el uso de listas de palabras disilábicas (Fournier).
- Audiometría vocal en el ruido: La audiometría vocal en el ruido consiste en medir la comprensión del habla, a menudo llamada inteligibilidad, cuando se emite simultáneamente una señal o ruido perturbador. Todas las pruebas de audiometría vocal en el ruido evalúan la inteligibilidad en función de la relación señal-ruido (RSB) en dB que corresponde a la diferencia entre el nivel de presentación del habla y el del ruido concurrente.

2. Interpretación de resultados

- ✓ Umbral de recepción verbal (URV). Corresponde a la intensidad a la que se repiten correctamente el 50% de las palabras presentadas. Es la intensidad a partir de la cual se entiende el lenguaje hablado.
- ✓ Porcentaje de discriminación correspondiente al porcentaje de palabras repetidas de forma correcta a una intensidad de 35 dB por encima del URV.
- ✓ Punto de máxima discriminación (discrimax). Es el máximo porcentaje de palabras que se repiten correctamente, en general, suele coincidir con el porcentaje de discriminación.

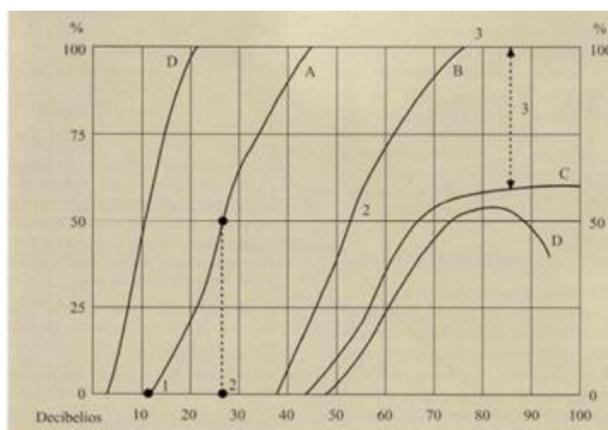


Figura 5. Curvas A (hipoacusia de transmisión); B y C (Hipoacusia neurosensorial); D (hipoacusia neurosensorial con reclutamiento). Umbrales : 1 (umbral de la palabra); 2 (umbral de inteligibilidad); 3 (umbral de máxima inteligibilidad)

3. Enmascaramiento

El ruido enmascarante empleado es el ruido verbal o en su defecto se puede enmascarar con ruidos blancos y ruidos de banda estrecha. No se pueden aplicar aquí los métodos utilizados en la audiometría tonal, ya que en ésta trabajamos con intensidades a umbral mientras que en las pruebas verbales mantenemos niveles por encima del umbral tonal. La intensidad necesaria de enmascaramiento (E) consiste en: $I_{Sop-AI+(A-O)}$.

1. Isop: intensidad de la señal en el oído en prueba.
2. AI: Atenuación interaural. 40 dB.
3. A-O: máxima diferencia óseo-aérea, en la audiometría tonal, del oído contrario.

Hemos podido constatar que estas pruebas permiten detectar el tipo de pérdida de audición del paciente, pero también comprobar la inteligibilidad y la eficacia del nervio auditivo. Sin embargo, la audiometría tonal no está diseñada para evaluar la detección precoz de sinaptopatías cocleares. Las células afectadas por la sinaptopatía coclear trabajan solo cuando el volumen alcanza un determinado nivel, es decir, el de una conversación. Ahora bien, con la audiometría tonal, se miden los volúmenes más bajos que se pueden oír para diferentes sonidos. Entonces, ¿qué es la sinaptopatía coclear?

V. La Sinaptopatía Coclear

A. Histórico

«Oigo, pero no entiendo». Esta frase, muy conocida en el campo de la audiolología, es expresada por un número importante de personas sordas, a pesar del hecho de que llevan audífonos. Además, algunas personas consultan a sus audiólogos debido a las dificultades de comprensión en situaciones cotidianas ruidosas. Sin embargo, los exámenes realizados no revelan ningún daño auditivo medido por el audiograma. Estos escenarios comunes sugieren la presencia de una pérdida auditiva oculta, indetectable por los ensayos clínicos habituales. Afortunadamente, desde hace algunos años es posible explicar el origen de estas dificultades: un proceso llamado sinaptopatía coclear.

Durante varias décadas, la comunidad científica aceptó en general que el elemento más frágil del oído eran las células ciliadas. Estas células, verdaderos elementos sensoriales del oído, son responsables de la transformación de los sonidos en impulsos eléctricos que pueden ser asimilados por el cerebro. La exposición al ruido de alta intensidad y el envejecimiento son responsables de la disminución gradual de la integridad y el número de estas células en el oído. También se creía que sin daño a estas células, el sistema auditivo no presenta daño permanente. Por lo tanto, la mayoría de los ensayos clínicos desarrollados a lo largo de los años se han centrado en medir la pérdida de audición después de un daño en estas células.

Un descubrimiento animal

A finales de los años 2000, investigadores de la Universidad de Harvard (Kujawa, S. G., et Liberman, M. C., 2006 ; Furman, A. C., Kujawa, S. G. et Liberman, M. C., 2013) estudiaron en roedores el efecto de una exposición al ruido sobre las conexiones nerviosas, llamadas sinapsis, entre las células sensoriales y el nervio auditivo. Descubrieron que una exposición corta al ruido podría causar la destrucción de alrededor del 30% de estas sinapsis, y esto de forma permanente. Los mismos estudios han descubierto que un cierto tipo de neuronas del nervio auditivo, las neuronas con actividad espontánea débil, también se destruye por la exposición al ruido.

Al estudiar ratas no expuestas al ruido, los investigadores también han determinado que esta degradación de las sinapsis y de las neuronas auditivas estaría presente con el envejecimiento normal del oído. Sin embargo, esto ocurriría lenta y tardíamente, es decir, después del 80% de la vida de los roedores (Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C. et Kujawa, S. G., 2013). Así pues, se trataría de un proceso fisiológico relacionado con la edad, pero acelerado por la exposición al ruido.

De manera revolucionaria, estos investigadores han documentado que este daño en el oído se produce en ausencia de un daño en las células sensoriales del oído. Por lo tanto, ninguna pérdida auditiva puede ser medida por el

audiograma clínico. Estos descubrimientos llevaron a la terminología de la sinaptopatía coclear, una forma de pérdida auditiva oculta, y cambiaron nuestra forma de concebir la sordera.

La sinaptopatía coclear en humanos

Desde este descubrimiento, decenas de equipos de investigación de todo el mundo han intentado documentar el mismo fenómeno de la sinaptopatía coclear en humanos. En estudios histológicos se han utilizado técnicas de inmunofluorescencia para visualizar y cuantificar sinapsis en cadáveres humanos. La sinaptopatía auditiva se identificó claramente en relación con el envejecimiento y la exposición al ruido (Wu, P. Z., Liberman, L. D., Bennett, K., De Gruttola, V., O'Malley, J. T. et Liberman, M. C., 2018; Wu, P. Z., O'Malley, J. T., de Gruttola, V., & Liberman, M. C., 2021). Sin embargo, estas técnicas obviamente no pueden medir la sinaptopatía coclear en humanos vivos. Así, el desarrollo de una herramienta clínica sensible para medir la afectación de las sinapsis es el tema de numerosos estudios recientes. Este tipo de herramienta permitiría estudiar la sinaptopatía auditiva en seres humanos.

Por ejemplo, los investigadores se interesaron por diversas herramientas como los potenciales auditivos evocados del tronco encefálico y la percepción del habla en el ruido para investigar la síncope coclear en músicos (Liberman, M. C., Epstein, M. J., Cleveland, S. S., Wang, H., & Maison, S. F., 2016), trabajadores de fábrica (Pinsonnault-Skvarenina, A., Moïn-Darbari, K., Zhao, W., Zhang, M., & Qiu, W., 2022) o militares (Pinsonnault-Skvarenina, A., Soucy, W., Noël, J., Doucet, F., Lévesque, É., Fuente, A., & Leroux, T., 2022).

B. Diagnóstico actual: ¿Cómo identificar la sinaptopatía coclear?

¡El único método directo para identificar la sinaptopatía coclear es cortarte la cabeza! Específicamente el hueso temporal, para poder contar el número de neuronas cocleares que faltan.

A través de este método en el cadáver pudimos probar la existencia de esta patología en humanos después de su identificación en ratones (Wu et al., 2019; Wu et al., 2021). Evidentemente, estamos trabajando en el desarrollo

de un enfoque indirecto que consiste en caracterizar la sinaptopatía mediante pruebas conductuales y electrofisiológicas.

Por lo tanto, el método directo consiste en el análisis de muestras de autopsia para identificar a nivel celular la pérdida de conexiones sinápticas.

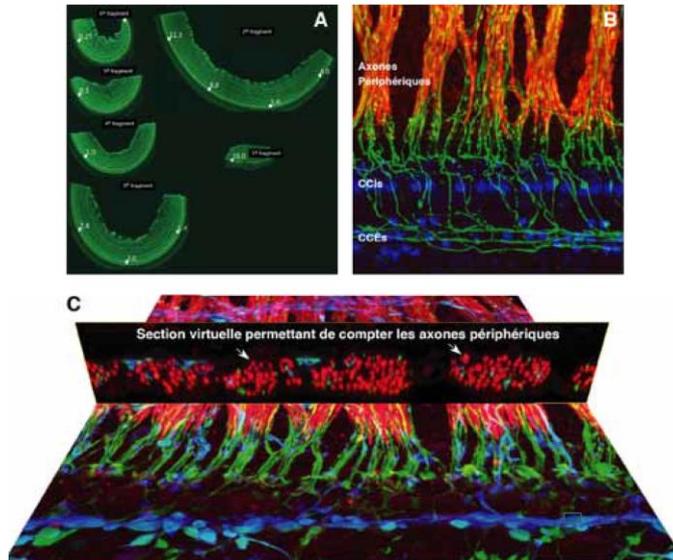


Figura 6. A: Una vez extraída la cóclea y descalcificada, las secciones sucesivas permiten obtener fragmentos de cóclea desde el ápice coclear hasta su base. Estos diminutos trozos de cóclea son inmunocoloreados. Cada anticuerpo se dirigirá a una proteína específica que se expresa en un determinado tipo de célula. A continuación, cada anticuerpo se une a un fluorocromo. En nuestro ejemplo (B), acoplamos los anticuerpos contra los neurofilamentos con un fluorocromo verde. Cuando usamos un anticuerpo contra la miosina y un fluorocromo azul, podemos colorear las células ciliadas; y usando un marcador de membrana llamado Cellmask, podemos colorear la mielina de las neuronas (roja). Una vez que el tejido está listo, podemos observarlo con el microscopio de escaneo láser confocal y obtener una imagen tridimensional que podemos resecionar en un plano diferente para poder contar el número de fibras del nervio auditivo (C).

Debido a que las estructuras del oído interno están incrustadas en el hueso temporal, la cóclea debe ser diseccionada y descalcificada. A continuación, los cortes permiten obtener medias vueltas de cóclea desde el ápice hasta la base. Estos diminutos trozos de tejido coclear son inmunocoloreados. Cada anticuerpo se dirigirá a una proteína específica relacionada con un tipo particular de célula.

De este modo, podemos acoplar un anticuerpo a un fluorocromo de un color particular. En el ejemplo adjunto, utilizamos un anticuerpo contra los neurofilamentos asociado con un fluorocromo verde, un anticuerpo contra la miosina asociado con un fluorocromo azul y el marcador de membrana llamado Cellmask ~ para colorear la mielina de las neuronas. Una vez que el tejido está listo, podemos observarlo con un microscopio de escaneo láser confocal. Una de las ventajas de este microscopio es que permite (re)cortar

virtualmente el tejido en un plano diferente y así poder contar el número de fibras del nervio auditivo. Utilizando esta técnica, pudimos analizar una serie de huesos temporales obtenidos de pacientes sin antecedentes otológicos, algunos confirmados por un audiograma (Wu et al., 2019). En cada caso, contamos el número de células ciliadas y el número de neuronas cocleares con axón periférico presente. Hay que señalar que hay pocas células ciliadas internas que desaparecen con la edad (~ 10% a 80 años). La pérdida de los cuerpos celulares del ganglio espiral sigue el mismo destino que las células ciliadas internas. Por el contrario, la pérdida de conexiones sinápticas entre las células ciliadas y el nervio no deja de aumentar con la edad, y estas desconexiones del nervio con el órgano de la audición pueden alcanzar proporciones épicas.

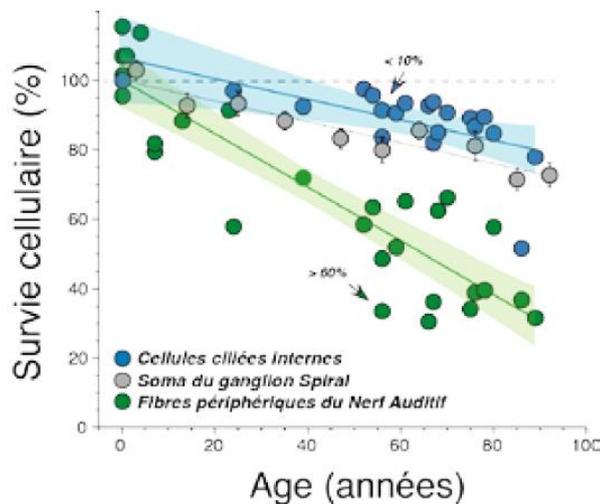


Figura 7: Como se publicó recientemente (Wu et al., 2019), hemos demostrado en el paciente sin historia otológica que la pérdida media de células ciliadas internas (azul) es mínima con la edad. El destino de los cuerpos celulares en el ganglio espiral es similar (gris). Por el contrario, la pérdida de las fibras periféricas del nervio auditivo (verde), es decir, la desconexión de las células ciliadas internas y la pérdida de información periférica es enorme. Las flechas muestran el ejemplo de un paciente cercano a sus 60 años. Este paciente todavía posee el 90% de sus células ciliadas internas, ¡pero más del 60% están desconectadas del nervio auditivo!

A los 20, ya has perdido el 20% de tus conexiones, a los 40, el 35% de las neuronas están desconectadas y a los 60, ¡tu órgano auditivo solo se comunica con la mitad de tu nervio! ¡Y estos datos se obtuvieron en pacientes sin historia otológica! Esta pérdida, ya masiva, se agrava en aquellos que han sido sobreexuestos al ruido, ya sea debido a razones profesionales o recreativas (Wu et al., 2021). Así que no es de extrañar que la mayoría de la gente tenga problemas para seguir una conversación en un restaurante ruidoso.

La sinaptopatía coclear es una patología que se ha demostrado muy recientemente: 2009 en ratones, luego en todos los mamíferos estudiados; 2019 en el cadáver humano. No existe un protocolo de diagnóstico, pero

estamos trabajando en ello. Como se ha indicado anteriormente, las mediciones de audiometría tonal no son pertinentes, ya que determinan el umbral auditivo. Por lo tanto, la ausencia de fibras en los umbrales de activación elevados no afectará a la detección de sonidos de bajo nivel. En la mayoría de los estudios realizados en animales expuestos al ruido o que envejecen, la sinaptopatía coclear se diagnostica midiendo la amplitud supraliminar de la onda 1 de potenciales auditivos evocados tempranos (PEAPs) (Kujawa and Liberman, 2015; Sergeyenko et al., 2013; Shaheen et al., 2015) puesto que la onda 1 representa la suma de la actividad de las neuronas situadas principalmente en la base coclear.

La pérdida de sinapsis entre las células ciliadas y el nervio se traduce en una pérdida de actividad neuronal y por lo tanto en una disminución de la amplitud de la onda 1 (Sergeyenko et al., 2013). Esta correspondencia (amplitud de onda 1 ↔ sinaptopatía coclear) solo tiene un poder diagnóstico en presencia de una población normal de células ciliadas externas, lo que no es frecuente y no tan fácilmente controlable en humanos. En efecto, cualquier pérdida de célula ciliada externa provocará automáticamente una disminución de la amplitud de la onda 1.

Además, en el ser humano, la potencia diagnóstica de la onda 1 es tanto más débil cuanto que su amplitud está ligada al tamaño de la cabeza, a la conductividad de los tejidos que la componen, al posicionamiento de los electrodos, etc., sin mencionar nuestra gran heterogeneidad genética (Nikiforidis et al., 1993).

Entonces, ¿por dónde empezar? Por definición, la sinaptopatía coclear es una pérdida neuronal. Necesitamos una medida del nervio auditivo. En segundo lugar, la sinaptopatía coclear debería dar lugar a dificultades de inteligibilidad, especialmente en presencia de ruido. Por tanto, necesitamos una audiometría vocal bastante difícil que no se administre en calma y que se realice a un nivel de presentación que satura las fibras a bajo umbral. Por consiguiente, el diagnóstico debería tener en cuenta estos dos aspectos fundamentales. Por último, sabemos que la sinaptopatía coclear está directamente relacionada con el envejecimiento y la exposición al ruido. Por lo tanto, podemos sospechar que nuestras medidas, si son eficaces, deberían diferir en gran

medida entre los pacientes de edad avanzada y/o con historial médico de sobreexposición al ruido y los jóvenes especialmente atentos a los efectos nocivos del ruido.

Utilizando una serie de pruebas electrofisiológicas y psicofísicas, hemos demostrado en los últimos cinco años la existencia de correlaciones significativas entre algunas mediciones del nervio coclear y la puntuación obtenida en audiometría vocal cuando presentábamos a sujetos de las palabras (NU-6) en entornos de escucha difíciles, por ejemplo en presencia de ruido blanco tiene una relación señal-sobre-ruido muy desfavorable ($SNR=0$), o bien palabras presentes rápidamente en presencia de reverberación (Grant et al., 2020; Mepani et al., 2020; Mepani et al., 2021b). Más específicamente, utilizando métodos electrococleográficos, hemos demostrado que el potencial de sumación (PS) es alto y el potencial de acción del nervio coclear (AP) se reduce en los sujetos con las peores puntuaciones en audiometría vocal (Grant et al., 2020; Liberman et al., 2016).

Es importante precisar que estos resultados no podían explicarse por

- 1) las diferencias de umbrales medidas en las frecuencias de audiometría tonales (250 Hz - 8 kHz),
- 2) las diferencias de umbrales observadas en frecuencias muy altas (9 kHz - 16 kHz),
- 3) diferencias de sexo y edad.

También medimos el reflejo estapedial, porque algunos estudios recientes han demostrado en ratones sinaptopáticos con audición normal que es un indicador más sensible de la sinaptopatía coclear que la amplitud supraliminar de la onda 1 de los PEAPs (Valero et al., 2016; Valero et al., 2018). Para ello, utilizamos un método inspirado por Keefe y sus colegas (Keefe et al., 2010) para examinar los cambios en la reflectancia de banda espectral ancha (para más detalles, ver (Mepani et al., 2020)). Después de tener en cuenta los efectos debidos a la edad y al sexo, los umbrales del reflejo estarético también estaban significativamente correlacionados con las puntuaciones de audiometría vocal (Mepani et al., 2020).

Por último, muy recientemente hemos añadido a nuestra lista de pruebas una medida electrofisiológica de las respuestas que siguen el envolvente de la

señal conocidas bajo diversos términos como EFR (Envelope Following Responses), FFR (Frequency Following Responses) o ASSR (Auditory Steady-State Responses) (Mepani et al., 2021).

La idea detrás de estas medidas es que las fibras de alto umbral, las que son particularmente vulnerables a la sinaptopatía coclear, son muy sensibles a las fluctuaciones temporales de la envolvente del sonido (Bharadwaj et al., 2019; Shaheen et al., 2015) lo que medimos precisamente con esta técnica. Por lo tanto, en la sinaptopática estas respuestas deberían ser muy reducidas; lo que hemos demostrado en las personas que tenían más dificultades para repetir una lista de palabras presentes en el ruido (Mepani et al., 2021). Los modelos del perímetro auditivo también anticiparon una reducción significativa de EFRs en presencia de sinaptopatía coclear (Encina-Llamas et al., 2019).

C. Exploración funcional

Los estudios de hoy han demostrado que las personas con sinaptopatía presentan un audiograma sin anomalías. Para detectar una posible pérdida auditiva oculta, los científicos consideraron necesario realizar pruebas más avanzadas. Las enumeramos a continuación.

1. Otoemisiones acústicas (OEA)

Las otoemisiones acústicas son sonidos de baja intensidad producidos por una actividad normal de la cóclea. Estos OAE pueden medirse con un micrófono colocado en una sonda que se introduce en el CAE. Si en una prueba de OEA detectamos otoemisiones, esto nos permite saber que la cóclea funciona normalmente. Además, esto indica que el umbral auditivo de la persona examinada es inferior a 30 dbHL. Esto indica que tanto el oído medio como los CCA funcionan normalmente.

Existen diferentes tipos de otoemisiones: en un primer momento encontramos las otoemisiones acústicas espontáneas. Se trata de tonos puros que se pueden medir en el CAE sin que haya habido un estímulo sonoro.

En un segundo momento, observamos las otoemisiones acústicas provocadas. A diferencia de las otoemisiones espontáneas, solo aparecen

cuando se estimula el oído. Entre ellas podemos incluir las otoemisiones acústicas transitorias que aparecen después de un estímulo de corta duración (tipo clic).

Las otoemisiones acústicas por productos de distorsión son también de tipo espontáneo. Se trata de un sonido producido por la cóclea en respuesta a la presentación de dos sonidos simultáneos, medido mediante un micrófono sensible colocado en el conducto auditivo. La producción de este sonido emitido depende de la actividad amplificadora de las células ciliadas externas de la cóclea.

2. Los potenciales evocados auditivos (PEA)

Los potenciales son respuestas eléctricas generadas por la estimulación acústica de los diferentes niveles de la vía auditiva. A través de esta prueba se obtendrán representaciones gráficas en forma de onda, la amplitud de los potenciales, la duración y el tiempo de aparición después de la presentación del estímulo.

Cuando se miden los potenciales evocados auditivos, se realiza un examen funcional objetivo de la audición. No necesitamos la cooperación del sujeto.

Existen dos tipos de potenciales: los potenciales auditivos evocados del tronco encefálico (PEATC). Se trata de una prueba objetiva más reciente que las otoemisiones, que data de los años 80, y que permite determinar la funcionalidad de la vía auditiva. Se basa en el registro de la actividad bioeléctrica de la vía auditiva sometida a estímulos sonoros. Permite evaluar esta actividad desde la cóclea hasta la corteza cerebral.

En los PEATC, se evalúan las frecuencias agudas.

También existen los mencionados potenciales auditivos estacionarios.

La utilización de este tipo de potencial nos permite evaluar el umbral auditivo objetivamente, tanto en las frecuencias agudas como en las graves (500, 1000, 2000 y 4000 Hz). Para los PEATC el clic es un estímulo transitorio, mientras que para estos potenciales el estímulo es constante.

3. Prueba ABR (Respuesta Auditiva del Tronco Cerebral)

La prueba ABR se define como la respuesta en campo remoto detectada por electrodos colocados en la cabeza. Mide la actividad eléctrica sincrónica del sistema auditivo que se refleja en sonidos transitorios.

Las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la sordera oculta se basan en registros ABR y electrococleogramas, con un análisis de las características específicas de las formas de onda. Está bien documentado en modelos animales que la pérdida auditiva oculta puede ser diagnosticada por una reducción característica de las amplitudes del pico I del ABR en ausencia de cambios en el umbral o la latencia del ABR (Hickox 2017). Es importante tener en cuenta que el grado de reducción de la amplitud del pico I está en buena correlación con el grado de sinaptopatía coclear (Wan et al. 2014). Es interesante observar que los estudios en ratones indican que la pérdida auditiva oculta relacionada con la desmielinización presenta fenotipo adicional de aumento de la latencia del pico I de ABR (Wan y Corfas 2017).

Del mismo modo, en los seres humanos, el envejecimiento y la exposición al ruido se han asociado a una reducción de las amplitudes supraliminar del pico I del PEA en ausencia de modificaciones del umbral (Stamper y Johnson 2015).

Sin embargo, a diferencia de los modelos animales, las amplitudes del pico I del PEA registradas en sujetos humanos son mucho más pequeñas y variables, lo que limita su aplicación clínica para el diagnóstico de rutina de la pérdida auditiva oculta en pacientes individuales.

Varios estudios han utilizado medidas alternativas de ABR o electrococleografía para tratar de evaluar con mayor precisión la actividad de las AN, en particular en los seres humanos, para relacionar los cambios en estas mediciones con el rendimiento en las tareas auditivas basadas en una codificación neuronal precisa del sonido. Por ejemplo, la relación entre el pico I (AP) del ABR y las amplitudes del SP (informe AP/SP) se correlaciona con

el rendimiento en una prueba de comprensión de palabras en el ruido y la autoevaluación de la exposición al ruido (Liberman et al. 2016).

Del mismo modo, las latencias del pico V, que es generado por el tratamiento en el mesencéfalo auditivo, muestran menores grados de cambio en el ruido de fondo en sujetos con menor capacidad en tareas de discriminación binaural (Mehraei et al. 2016) que es consistente con las predicciones de modelado para la pérdida de un subconjunto de fibra AN (Verhulst et al. 2013). También se identificaron cambios similares en ratones expuestos a niveles de ruido TTS que provocaron cambios en la amplitud del pico I ABR y pérdida de sinapsis IHC, lo que sugiere que las latencias del pico V ABR en un ruido enmascarado pueden ser útiles para evaluar la pérdida auditiva oculta en los seres humanos (Mehraei et al. 2016).

Por último, se han utilizado varios estudios de modelado para simular diversos defectos auditivos cocleares, incluido el HHL, para predecir mejor cómo se comportarán diversos aspectos de las formas de onda auditivas en respuesta a diferentes condiciones de estímulo, incluyendo los umbrales de tono puro en fondos ruidosos (Ridley et al. 2018) y por sonidos supraliminar (Verhulst et al. 2016). Una mayor validación del modelo en animales con pérdida auditiva oculta inducida experimentalmente podría conducir a enfoques de prueba más precisos en seres humanos, incluyendo la capacidad de aislar los efectos sinápticos de la pérdida auditiva más evidente.

4. La electrococleografía

Es una técnica que permite recoger la actividad de la cóclea en respuesta a un estímulo sonoro. Es una técnica electrofisiológica estrictamente monoaural. Es poco utilizada en la práctica por su carácter invasivo. La ECOG puede ayudar a determinar la lateralidad y a interpretar fenómenos intracocleares como la hidropesía laberíntica.

Para su realización necesitamos un electrodo de canal, que se coloca en la luz del conducto auditivo externo, o bien un electrodo transtimpánico situado en el promontorio. La utilización de este último electrodo tiene la ventaja de

que se obtienen unos potenciales de más amplitud debido a que nos situamos más próximos al punto donde se originan, la cóclea, pero en contra existe el hecho de su difícil estandarización de los resultados, al no poder determinar si su colocación se realiza siempre en el mismo lugar, mientras que con electrodos de canal ese problema queda resuelto.

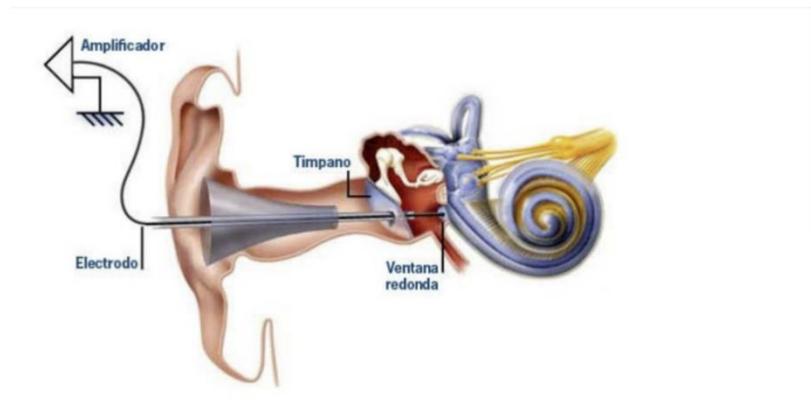


Figura 8. Colocación trans-timpánica de un macroelectrodo en el promontorio

El potencial coclear compuesto refleja la actividad sincrónica de todas las fibras nerviosas del nervio auditivo y la actividad eléctrica de las células sensoriales en la cóclea (Bourien et al., 2014). Se compone de potenciales de diferentes naturalezas que pueden aislarse gracias a diferentes filtros: el potencial de acción compuesto (PAC), el potencial de suma (PS) y el potencial micropónico (PMC). Utilizando un filtro de paso bajo, es posible aislar el PS, que refleja el potencial de receptor de las células ciliadas internas, así como el PAC con sus dos ondas N1 y P1, que representan la actividad del nervio auditivo. Al contrario, con un filtro pasa arriba, uno puede poner de relieve el potencial micropónico que refleja el potencial del receptor de CCA.

V. Soluciones innovadoras para el tratamiento

A. La proteína RGB

Los trabajos realizados por el doctor Jérôme Nevoux, del servicio otorrinolaringólogo del hospital Kremlin-Bicêtre (AP-HP), y el equipo de Albert Edge, del Laboratorio Eaton-Peabody en Boston, abren la vía a un posible tratamiento de la sinaptopatía. Indican que la inhibición de una proteína,

conocida por bloquear el crecimiento de las estructuras neuronales, induce la regeneración de las sinapsis destruidas.

Esta proteína es el RGA (para repelente guía Molecule A). Tiene un papel preponderante en la embriogénesis, sobre todo en relación con la migración y la diferenciación celular, pero también con el desarrollo neuronal. Actúa como una molécula de guía durante el crecimiento de las neuronas: cuando se une a la neogenina, un receptor localizado en la superficie de las neuronas en desarrollo, su crecimiento se inhibe.

Regeneración de las sinapsis

Utilizando un anticuerpo que inhibe la actividad de los rga, los investigadores han demostrado que es posible regenerar las sinapsis situadas entre las células ciliadas internas y las fibras del nervio auditivo. Han utilizado in vitro, en los órganos de Corti de ratón, ácido kaínico, que permite destruir estas sinapsis, preservando las neuronas del ganglio espiral. Luego, 24 horas después, estos órganos fueron tratados con un anticuerpo anti-RGA, que permitió la regeneración de las sinapsis (figura abajo).

Para confirmar los efectos sobre la audición, los investigadores llevaron a cabo experimentos in vivo: expusieron ratones a un ruido de una octava (8-16 kHz) durante dos horas a 95 dB SPL, Luego midieron los ABR y la amplitud de la onda I. Los resultados muestran una superposición de ambos parámetros, indicando que la audición de los ratones ha vuelto a la normalidad, como sugieren las comparaciones con los datos de los grupos control. El número de sinapsis también había vuelto a ser comparable al de los ratones control.

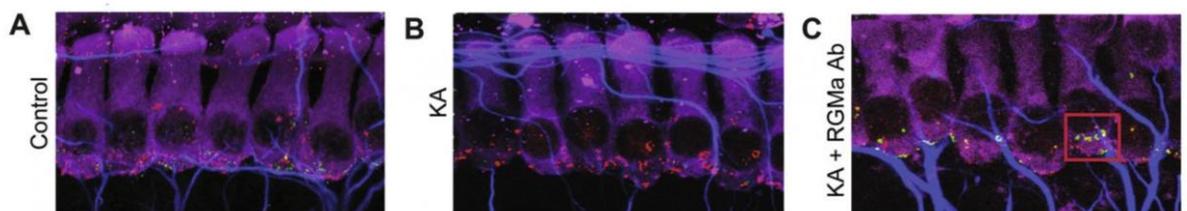


Figura 9. La yuxtaposición de puntos verdes y rojos muestra las sinapsis, que están ausentes después del tratamiento con ácido kaínico (B) en comparación con el control (A). Estas sinapsis se vuelven a distinguir después del tratamiento con anti-RGBa (C).

B. El proyecto EarDiTech

La sinaptopatía coclear (SC) es un tipo de pérdida auditiva neurosensorial recientemente descubierto que compromete la integridad de la población de nervios auditivos después del envejecimiento, la exposición al ruido o la ototoxicidad. Este tipo de pérdida se produce antes de que el audiograma clínico estándar detecte problemas auditivos y tenga consecuencias funcionales para la codificación del sonido neuronal y la comunicación en entornos ruidosos. A pesar de su presunta alta prevalencia, la SC no se diagnostica ni se trata en la práctica clínica. Existe una necesidad identificada por la OMS de diagnóstico y tratamiento tempranos de la SNHL para reducir la carga social y económica de la pérdida de audición, y el diagnóstico de SC se incluye en esta categoría. En nuestros proyectos ERC StG y PoC, desarrollamos una prueba diagnóstica sólida basada en encefalogramas para cuantificar la CS en humanos. Sobre la base de esta prueba, individualizamos los modelos auditivos con discapacidad auditiva para diseñar un procesamiento de señales de audífonos que compense el CS. Nuestros algoritmos de audición aumentada basados en modelos pueden ofrecer un tratamiento accesible a aquellos que sufren de CS y se basan en una arquitectura de red neuronal inteligente y versátil que permite el procesamiento de sonido en tiempo real.

En este proyecto, planeamos implementar nuestra prueba de diagnóstico CS (TRL4) en un dispositivo médico portátil y realizar ensayos clínicos con los primeros usuarios y centros de primer punto de contacto para demostrar sus beneficios para el paciente y su rango de aplicación en un contexto clínico real (TRL5-6). En segundo lugar, nuestro objetivo es desarrollar demostradores de hardware que incorporen nuestros procesadores de sonido de audición aumentada. Estos procesadores FPGA en tiempo real (TRL5) se adaptarán a la entrada en el mercado en los sectores de los audífonos, los audífonos y los implantes cocleares. Este desafío en la tecnología y los dispositivos médicos nos permitirá hacer la transición de nuestros descubrimientos de investigación de prueba de concepto al mercado con este proyecto: EarDiTech: Precision Hearing Diagnostics and Augmented-Diagnosticstechnologías auditivas.

VI. Conclusión

Desarrollar un diagnóstico clínico de la sinaptopatía coclear en humanos es de gran importancia si queremos determinar su prevalencia en pacientes con pérdida auditiva, pero también en aquellos con audiogramas normales, tanto más cuanto que la sobreexposición al ruido de los adolescentes y adultos jóvenes exacerba la progresión de esta pérdida auditiva (Fernández et al., 2015; Wu et al., 2021). De hecho, un diagnóstico temprano es esencial para identificar a las personas que ya han sufrido daños significativos en el oído interno, mucho antes de que sus umbrales auditivos aumentaran. El diagnóstico precoz también es importante para aclarar los riesgos reales de la sobreexposición al ruido, con el fin de establecer normas y reglamentos para la reducción del ruido, pero también para sensibilizar a la gente sobre los peligros que representa.

Sin embargo, si el descubrimiento de la sinaptopatía coclear ha provocado tanto entusiasmo en el mundo de la investigación científica y médica, es porque las perspectivas de futuras terapias que lo acompañan van mucho más allá de un retorno de la inteligibilidad en el sordo. De hecho, la sinaptopatía coclear también podría ser la clave para la génesis de otras anomalías de percepción asociadas a la sordera neurosensorial, incluyendo el tinnitus y la hiperacusia (Hickox and Liberman, 2014; Knipper et al., 2013).

La presbiacusia y la sobreexposición al ruido, dos etiologías asociadas a la sinaptopatía coclear en humanos (Wu et al., 2019; Wu et al., 2021) están íntimamente asociadas con el tinnitus y aumentan su probabilidad de estar presente en el paciente. En general, se considera que el tinnitus es el resultado de una compensación neuronal inadecuada, con hiperactividad o ausencia de inhibición del oído central (Kaltenbach, 2011; Roberts et al., 2010; Schaette and Kempter, 2006) en respuesta a la pérdida de audición periférica (Eggermont and Tass, 2015; Henry et al., 2014; Norena and Eggermont, 2003).

Bibliografía

Liberman, M.C., Epstein, M.J., Cleveland, S.S., Wang, H., Maison, S.F., (2016). Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans. *PLoS One* 11, e0162726.

Souchal, M. (2017). Thèse Présentée à l'Université Clermont Auvergne. Surdités cachées ; atteinte des cellules sensorielles cochléaires ou du nerf auditif ?

Bharadwaj, H.M., Mai, A.R., Simpson, J.M., Choi, I., Heinz, M.G., Shinn-Cunningham, B.G., 2019. Non-Invasive Assays of Cochlear Synaptopathy- Candidates and Considerations. *Neuroscience* 407, 53-66

Maison, S.F. et Liberman, M.C. (2021). La synaptopathie cochleaire, une pathologie auditive loin d'être cachée. *Les Cahiers de l'Audition* - N°3/2021

Nevoux, J., Alexandru, M., Bellocq, T. et al. (2021) An antibody to RGMA promotes regeneration of cochlear synapses after noise exposure. *Sci Rep* 11, 2937

Furman, A.C., Kujawa, S.G., Liberman, M.C., (2013). Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. *Journal of neurophysiology* 110, 577-586.

Grant, K.J., Mepani, A.M., Wu, P., Hancock, K.E., de Gruttola, V., Liberman, M.C., Maison, S.F., (2020). Electrophysiological markers of cochlear function correlate with hearing-in-noise performance among audiometrically normal subjects. *J Neurophysiol* 124, 418-431.

Liberman, M.C., and Kujawa, S.G. (2017). Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hear. Res.* 349.

Lobarinas, E., Spankovich, C., Collen G. Le Prell (2017). Evidence of « hidden hearing loss » following noise exposures that produce robust TTS and ABR wave – I amplitude reductions

Hickox, Ann E., Larsen, E., Michael G. Heinz., Shinobu L., P. Whitton J., (2017). Translational issues in cochlear synaptopathy.

Hickman T. T., Smalt C., Bobrow J., Quatieri T., Liberman M. C. (2018). Blast-induced cochlear synaptopathy in chinchillas.

Bressler S., Goldberg H., Shinn-Cunningham B., (2017). Sensory coding and cognitive processing of sound in veterans with blast exposure.

Kohrman D., Wan G., Cassinotti L., Corfas G. (2019). Hidden hearing loss, a disorder with multiple etiologies and mechanisms.

Kujawa, S.G., and Liberman, M.C. (2015). Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss. *Hear. Res.* 330, 191–199.

Johnsson, L.G., 1974. Sequence of degeneration of Corti's organ and its first-order neurons. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 83, 294-303.

Johnsson, L.G., Hawkins, J.E., Jr., 1976. Degeneration patterns in human ears exposed to noise. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 85, 725-739.

Bohne, B.A., Harding, G.W., 2000. Degeneration in the cochlea after noise damage: primary versus secondary events. *Am J Otol* 21, 505-509.

Kujawa, S.G., Liberman, M.C., 2009. Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after «temporary» noise-induced hearing loss. *J Neurosci* 29, 14077-14085.

Mepani, A.M., Verhulst, S., Hancock, K.E., Garrett, M., Vasilkov, V., Liberman, M.C., Maison, S.F., 2021b. Envelope following responses predict speech-in-noise performance in normal hearing listeners. *J. Neurophysiol.* in press.

Mepani, A.M., Kirk, S.A., Hancock, K.E., Bennett, K., de Gruttola, V., Liberman, M.C., Maison, S.F., 2020. Middle Ear Muscle Reflex and Word Recognition in «Normal-Hearing» Adults: Evidence for Cochlear Synaptopathy? *Ear Hear* 41, 25.

Wu, P.Z., O'Malley, J.T., de Gruttola, V., Liberman, M.C., 2021. Hidden hearing loss in noise-exposed humans: direct evidence from cochlear histopathology. *J Neurosci* under revisions.

Yeend, I., Beach, E. F., Sharma, M., & Dillon, H. (2017). The effects of noise exposure and musical training on suprathreshold auditory processing and speech perception in noise. *Hearing research*, 353, 224-236.

Khan, S., and Chang, R. (2013). Anatomy of the vestibular system: a review. *NeuroRehabilitation* 32(3), 437-443.

Fettiplace, R. (2017). Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. *Compr Physiol* 7(4), 1197-1227.

Ferrary, E., Couloigner, V., Sterkers, O. (2007). Physiologie des liquides labyrinthiques. *EMC- Oto-rhino-laryngologie* 22(3), 1-7.

Glueckert, R., Pfaller, K., Kinnefors, A., Schrott-Fischer, A., and Rask-Andersen, H. (2005). High resolution scanning electron microscopy of the human organ of Corti. A study using freshly fixed surgical specimens. *Hear Res* 199(1-2), 40-56.

Li-dong, Z., Jun, L., Yin-yan, H., Jian-he, S., and Shi-ming, Y. (2008). Supporting Cells—a New Area in Cochlear Physiology Study. *Journal of Otology* 3(1), 9-17.

Wan, G., Corfas, G., and Stone, J.S. (2013). Inner ear supporting cells: rethinking the silent majority. *Semin Cell Dev Biol* 24(5), 448-459.

Dulon, D., Blanchet, C., and Laffon, E. (1994). Photo-released intracellular Ca²⁺ evokes reversible mechanical responses in supporting cells of the guinea-pig organ of Corti. *Biochem Biophys Res Commun* 201(3), 1263-1269.

Dulon, D., and Schacht, J. (1992). Motility of cochlear outer hair cells. *Am J Otol* 13(2), 108-112.

Dulon, D., Zajic, G., and Schacht, J. (1990). Increasing intracellular free calcium induces circumferential contractions in isolated cochlear outer hair cells. *J Neurosci* 10(4), 1388-1397.

- Glowatzki, E., Cheng, N., Hiel, H., Yi, E., Tanaka, K., Ellis-Davies, G.C., et al. (2006). The glutamate-aspartate transporter GLAST mediates glutamate uptake at inner hair cell afferent synapses in the mammalian cochlea. *J Neurosci* 26(29), 7659-7664.
- Liu, C., Glowatzki, E., and Fuchs, P.A. (2015). Unmyelinated type II afferent neurons report cochlear damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(47), 14723-14727.
- Blanchet, C., ErosteGUI, C., Sugasawa, M., and Dulon, D. (1996). Acetylcholine-induced potassium current of guinea pig outer hair cells: its dependence on a calcium influx through nicotinic-like receptors. *J Neurosci* 16(8), 2574-2584.
- Jean, P., Anttonen, T., Michanski, S., de Diego, A.M.G., Steyer, A.M., Neef, A., et al. (2020). Macromolecular and electrical coupling between inner hair cells in the rodent cochlea. *Nat Commun* 11(1), 3208.
- Meyer, A.C., Frank, T., Khimich, D., Hoch, G., Riedel, D., Chapochnikov, N.M., et al. (2009). Tuning of synapse number, structure and function in the cochlea. *Nat Neurosci* 12(4), 444-453.
- Zheng, J., Shen, W., He, D.Z., Long, K.B., Madison, L.D., and Dallos, P. (2000a). Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature* 405(6783), 149-155.
- Holley, M.C., Kalinec, F., and Kachar, B. (1992). Structure of the cortical cytoskeleton in mammalian outer hair cells. *J Cell Sci* 102 (Pt 3), 569-580.
- Elgoyhen, A.B., Johnson, D.S., Boulter, J., Vetter, D.E., and Heinemann, S. (1994). Alpha 9: an acetylcholine receptor with novel pharmacological properties expressed in rat cochlear hair cells. *Cell* 79(4), 705-715.
- Elgoyhen, A.B., and Katz, E. (2012). The efferent medial olivocochlear-hair cell synapse. *J Physiol Paris* 106(1-2), 47-56.
- Elgoyhen, A.B., Vetter, D.E., Katz, E., Rothlin, C.V., Heinemann, S.F., and Boulter, J. (2001). alpha10: a determinant of nicotinic cholinergic receptor function in mammalian vestibular and cochlear mechanosensory hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(6), 3501-3506.
- Nadol, J.B., Jr. (1988). Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals. *Hear Res* 34(3), 253-266.
- Eybalin, M., Charachon, G., and Renard, N. (1993). Dopaminergic lateral efferent innervation of the guinea-pig cochlea: immunoelectron microscopy of catecholamine-synthesizing enzymes and effect of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 54(1), 133
- Ruel, J., Wang, J., Rebillard, G., Eybalin, M., Lloyd, R., Pujol, R., et al. (2007). Physiology, pharmacology and plasticity at the inner hair cell synaptic complex. *Hear Res* 227(1-2), 19-27.
- Schaette, R., Kempster, R., 2006. Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model. *Eur J Neurosci* 23, 3124-3138.

Kujawa, S. G., et Liberman, M. C. (2006). Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: Evidence of a misspent youth. *Journal of Neuroscience*, 26(7), 2115-2123.

Sergeyenko, Y., Lall, K., Liberman, M. C. et Kujawa, S. G. (2013). Age-related cochlear synaptopathy: An early-onset contributor to auditory functional decline. *The Journal of Neuroscience*, 33(34), 13686-13694.

Greta C. Stamper, Ph.D.¹ and Tiffany A. Johnson, Ph.D. (2015). Auditory function in normal-hearing, noise-exposed human ears.

Wu, P. Z., Liberman, L. D., Bennett, K., De Gruttola, V., O'Malley, J. T. et Liberman, M. C. (2018). Primary Neural Degeneration in the Human Cochlea: Evidence for Hidden Hearing Loss in the Aging Ear. *Neuroscience*, 407, 8-20.

Wu, P. Z., O'Malley, J. T., de Gruttola, V., & Liberman, M. C. (2021). Primary neural degeneration in noise-exposed human cochleas: Correlations with outer hair cell loss and word-discrimination scores. *Journal of Neuroscience*, 41(20), 4439-4447.

Pinsonnault-Skvarenina, A., Moïn-Darbari, K., Zhao, W., Zhang, M., & Qiu, W. (2022). No effect of occupational noise exposure on auditory brainstem responses and speech perception in noise. *Frontiers in Neuroscience*, 1201.

Pinsonnault-Skvarenina, A., Soucy, W., Noël, J., Doucet, F., Lévesque, É., Fuente, A., & Leroux, T. (2022). Supra-threshold deficits in normal hearing military recruits exposed to impulse noise. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 152(4), 2419-2433.

Nikiforidis, G.C., Koutsojannis, C.M., Varakis, J.N., Goumas, P.D., 1993. Reduced variance in the latency and amplitude of the fifth wave of auditory brain stem response after normalization for head size. *Ear Hear* 14, 423-428.

Valero, M.D., Hancock, K.E., Liberman, M.C., 2016. The middle ear muscle reflex in the diagnosis of cochlear neuropathy. *Hear Res* 332, 29-38.

Valero, M.D., Hancock, K.E., Maison, S.F., Liberman, M.C., 2018. Effects of cochlear synaptopathy on middle-ear muscle reflexes in unanesthetized mice. *Hear Res* 363, 109-118.

Shaheen, L.A., Valero, M.D., Liberman, M.C., 2015. Towards a Diagnosis of Cochlear Neuropathy with Envelope Following Responses. *J Assoc Res Otolaryngol* 16, 727-745.

Encina-Llamas, G., Harte, J.M., Dau, T., Shinn-Cunningham, B., Epp, B., 2019. Investigating the Effect of Cochlear Synaptopathy on Envelope Following Responses Using a Model of the Auditory Nerve. *J Assoc Res Otolaryngol* 20, 363-382.

Mehraei, G., Hickox, A.E., Bharadwaj, H.M., Goldberg, H., Verhulst, S., Liberman, M.C., and Shinn-Cunningham, B.G. (2016). Auditory Brainstem Response Latency in Noise as a Marker of Cochlear Synaptopathy. *J. Neurosci.* 36, 3755–3764.

Bourien J, Tang Y, Batrel C, Huet A, Lenoir M, Ladrech S, et al. (2014) Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. *J Neurophysiol* 112: 1025–1039. 10.1152/jn.00738.2013