

ALZHEIMER, PRESBIACUSIA Y LOS NUEVOS AUDÍFONOS DE TRANSMISIÓN ÓSEA



**Dr. Luis Maita
Dra. Mirna Martínez
Mtro. Gustavo Escobar**

CENTRO INTERNACIONAL DE ALTA TECNOLOGÍA PARA LA AUDICIÓN Y EL LENGUAJE



www.escuelaparasordos.com

**Editorial
Mariángel**



CONTENIDO

Introducción	4
Pérdida auditiva en el alzheimer	6
Pérdida auditiva en la vejez.....	9
Funcionamiento del oído	11
Recorrido anatómico de la vía auditiva.....	13
Enfermedad de alzheimer.....	14
Cómo funciona la memoria	17
Poda sináptica	21
Presbiacusia o enfermedad de alzheimer ¿quién aparece primero?	24
Relación entre la presbiacusia y la enfermedad de alzheimer.....	34
Aislamiento social en la presbiacusia.....	36
Vínculo genético entre ambas enfermedades	38
Desregulación lipídica como factor de riesgo.....	42
Tronco encefálico y cerebelo	49
Relación con los niveles de cortisol.....	51
Manejo clínico de pacientes con enfermedad de alzheimer e hipoacusia	53
Actividad deportiva.....	57
Dieta balanceada	58
Terapia musical con audífonos de transmisión ósea.....	58



Diademas auditivas de transmisión ósea.....62
Bibliografía.....64



INTRODUCCIÓN

La sordera es una de las dolencias más comunes en la ancianidad; su causa más frecuente es la presbiacusia, que afecta al 25% de los ancianos entre 65 y 74 años, y al 50% de los mayores de 75 años. Diversos estudios han demostrado que la pérdida auditiva influye significativamente en la situación de aislamiento de los ancianos, debido a que sólo una minoría de ellos recibe el tratamiento adecuado. Los ancianos que tienen sordera manifiestan más síntomas de depresión, tienen una menor capacidad funcional, aquejan una menor calidad de vida, y tienen mayores probabilidades de ser institucionalizados.

Considerando todo lo antedicho sobre el impacto de la pérdida auditiva en los ancianos, un grupo especialmente vulnerable es el constituido por personas que, además, padecen un trastorno cognitivo, por lo que se puede concluir que la sordera se asocia con un deterioro cognitivo superior en los ancianos.

Se ha constatado la eficacia de la terapia de estimulación sensorial auditiva en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, por la que se



estimula el cerebro del enfermo por medio de sonidos y de música. No estamos hablando de curar pero sí de mantener a los enfermos con un nivel de activación alto.

La estimulación auditiva, es una estimulación sensorial de uno de los órganos que más tarde perdemos y uno de los primeros en desarrollar: el oído.

Con la estimulación auditiva se pretende entrenar los receptores sensoriales y promover procesos de plasticidad neuronal, Generando reacciones en la persona, ya sea a nivel motriz, cognitivo, emocional y / o social.

Dicha intervención va dirigida a personas con Alzheimer cuyo deterioro cognitivo es moderado-severo, severo o muy severo; también se puede emplear con personas con deterioro leve o sin deterioro, para reforzar la capacidad de atención y reconocimiento entre otras.



PÉRDIDA AUDITIVA EN EL ALZHEIMER

El aumento en la esperanza de vida humana, que ofrece la medicina moderna, ha revelado una crisis de salud emergente: un número creciente de personas con pérdida auditiva relacionada con el envejecimiento y la enfermedad de Alzheimer.

Estos trastornos despojan a los pacientes de la capacidad de conectarse con sus seres queridos, ya sea a través de la comunicación verbal o relatando experiencias compartidas. (Llano et al. 2021)

La presbiacusia o pérdida auditiva, afecta aproximadamente a unas 466 millones de personas en todo el mundo. Un tercio de los adultos de 61 a 70 años y más del 80% de los mayores de 85 años tienen presbiacusia. Después de la hipertensión y la artritis, es el trastorno de salud más



común en pacientes mayores. (Fortunato et al. 2016, 155-166)

La demencia por su parte, cuyo mayor representante es la enfermedad de Alzheimer, que abarca más del 80% de todos los casos de demencia, representa uno de los desafíos más grandes de salud pública a nivel global en nuestros tiempos.

Se estima que para 2030 habrá 66 millones de personas con demencia y para 2050 más de 115 millones, principalmente en países de ingresos medios a bajos, cómo es el caso de los países latinoamericanos. (Prince, Guerchet, and Prina 2013)

Estas cifras, hacen que se investiguen formas de controlar la escalada de ambas enfermedades. Uno de los principales ámbitos de estudio en los últimos años, ha sido identificar si existe una relación entre ambas patologías y cómo influye cada una en el desarrollo de la otra. En este documento



desarrollamos cuáles son esos aspectos que relacionan la presbiacusia con la enfermedad de Alzheimer y viceversa.



PÉRDIDA AUDITIVA EN LA VEJEZ

La presbiacusia se define por un umbral de detección de tonos puros promedio superior a 20 dB. A menudo afecta primero a las frecuencias más altas, antes de progresar a frecuencias más bajas, así como a la dificultad auditiva con ruido de fondo (Bowl and Dawson 2019). También se pueden presentar síntomas como tinnitus o acufenos (Zumbidos o pitidos en el oído).

Según el valor de los umbrales de tonos puros, se puede clasificar en

- Pérdida auditiva leve (20-35 dB),
- Pérdida auditiva moderada (35-50 dB),
- Pérdida auditiva moderadamente severa (50-65 dB),
- Pérdida auditiva severa (65-80 dB), profundo (80 dB). –95 dB) y
- Pérdida auditiva total (≥ 95 dB).



La pérdida auditiva relacionada con el envejecimiento es un trastorno multifactorial, complejo, con factores ambientales (ruido, fármacos ototóxicos, aterosclerosis, diabetes, hipertensión) y genéticos que contribuyen a su etiología.

El oído, al igual que los otros sentidos, estimula al cerebro y lo mantiene procesando los sonidos que percibe del medio externo. A medida que avanzan los años, el oído se va deteriorando, perdiendo su capacidad funcional y con esto puede traer diversas consecuencias para la salud física (mareos, vértigo e inseguridad para la marcha) y mental (depresión, aislamiento social, etcétera).



FUNCIONAMIENTO DEL OÍDO

El sistema auditivo consta de dos componentes clave, el sistema auditivo periférico (oído externo, medio e interno y nervio auditivo) y la vía auditiva central (del núcleo coclear a la corteza auditiva), que están involucrados respectivamente en la detección y el procesamiento de las señales auditivas entrantes. (Katz 2015).

La disfunción del procesamiento auditivo central es muy evidente en personas con enfermedad de Alzheimer (Idrizbegovic et al. 2011), así como los cambios patológicos en el sistema auditivo. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer muestran evidencia de disfunción auditiva más central que periférica, aunque ambos se ven afectados en este trastorno.

La vía auditiva central es responsable de las habilidades de comunicación clave, como la extracción de características y la detección de



pequeños espacios en el habla, lo cual es crucial en la discriminación del habla y en la integración y separación de la información auditiva binaural (capacidad de percibir el sonido por ambos oídos).

La combinación de estas habilidades de procesamiento auditivo central, facilita la comprensión del habla en ruido de fondo y las habilidades de procesamiento espacial, así como el lenguaje y el procesamiento de la información.



RECORRIDO ANATÓMICO DE LA VÍA AUDITIVA

La vía nerviosa auditiva se origina en las células del ganglio espiral en la cóclea. Luego, los axones de las células del ganglio espiral se proyectan hacia el complejo del núcleo coclear. A continuación, la mayoría de los axones del complejo del núcleo coclear cruzan la línea media y ascienden por el lemnisco lateral contralateral, terminando en el colículo inferior y el cuerpo geniculado medial.

Otra parte de los axones se proyecta al núcleo olivar superior y luego termina en el colículo inferior y el cuerpo geniculado medial. Finalmente, todas las neuronas ascendentes forman una radiación auditiva y terminan en el centro auditivo de la circunvolución temporal transversa. (Ballenger and Snow 2003)



ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, caracterizada por el depósito de placas de amiloide- β ($A\beta$), agregación de proteína Tau y pérdida neuronal.

El depósito de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares conduce a la pérdida de sinapsis y neuronas, lo que provoca una atrofia macroscópica de las áreas afectadas del cerebro, por lo general desde el lóbulo temporal. (Huang 2019)

La primera manifestación común de la enfermedad de Alzheimer es la pérdida de memoria a corto plazo. Otros déficits cognitivos tienden a afectar múltiples funciones, como deterioro del razonamiento, dificultades para el manejo de tareas complejas y falta de criterio,



disfunción del lenguaje y disfunción visuoespacial. (Huang 2019)

Por lo general, la enfermedad de Alzheimer, de igual forma que otras demencias, comienza gradualmente, empeora con el tiempo y afecta las capacidades de la persona en el trabajo, las interacciones sociales y las relaciones.

La pérdida de memoria normal relacionada con la edad, no impide vivir una vida plena y productiva. Estos cambios en la memoria, son generalmente manejables y no interrumpen la capacidad de trabajar, vivir independientemente o mantener una vida social. (Mayo Clinic 2019)

Además del deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer también se asocia con enfermedades secundarias, como enfermedades cardiovasculares, tumores y disfunciones del sistema sensorial, como la pérdida de la visión y la audición (Masters et al. 2015), lo que impone una pesada carga, tanto a los pacientes, como a sus



familiares, cuidadores, sistemas de salud y la sociedad en general.



CÓMO FUNCIONA LA MEMORIA

La memoria se describe como la capacidad o poder mental que permite retener y recordar, mediante procesos asociativos inconscientes, sensaciones, impresiones, ideas y conceptos previamente experimentados, así como toda la información que se ha aprendido conscientemente. (Guerra 2021)

El cerebro humano tiene diversos tipos de memoria. Una es la memoria a corto plazo, que permite retener solamente durante unos segundos cierta información. Otra es la denominada memoria a largo plazo que sirve para conservar la información durante minutos, horas, semanas o incluso años.

La memoria semántica guarda datos concretos, como que la capital de Francia es París, 2×2 son 4, etc. Mientras que la memoria episódica, conserva los recuerdos de hechos vividos



directamente y los relaciona con diversos elementos.

La primera guarda información consciente sobre lo que se desea recordar. La segunda retiene recuerdos de forma inconsciente, como por ejemplo los detalles de un paisaje o anuncios sin mucho interés y que posteriormente se pueden recordar.

Existe también otro tipo de memoria llamada procedural, que es la que permite realizar actividades después aprendidas, sin necesidad de mantener constantemente la atención. Una vez se ha aprendido e interiorizado la técnica, se realiza sin casi pensar en todos los movimientos. Estas actividades se realizan de forma inconsciente y no requieren la atención permanente.

Los recuerdos se pueden recuperar gracias a la excitación eléctrica de ciertas neuronas. La activación de un grupo concreto de éstas, permite recuperar un recuerdo y la transmisión de las



señales eléctricas a través de las neuronas, viene provocada a su vez por los neurotransmisores.

El proceso por el cual la memoria humana es capaz de almacenar nuevas informaciones, parece ser el de la plasticidad de las sinapsis o contactos neuronales.

Los recuerdos son registrados en el cerebro, gracias a los nuevos circuitos creados. Cuantos más detalles diferentes se tengan de una imagen y de su entorno, más fácil será que se recuerde todo el conjunto. No hay una sinapsis activada para cada recuerdo, sino un conjunto de sinapsis que, activada al mismo tiempo, proporcionan el recuerdo.

Los recuerdos son una red de tejido neuronal que a medida que se almacenan recuerdos se hace más y más tupida. Esta red cambia de forma, porque las neuronas que la componen se van asociando entre ellas de una forma u otra según llegan nuevos recuerdos que almacenar.



En la enfermedad de Alzheimer se afectan las neuronas del hipocampo (estructura del cerebro relacionada con la memoria y aprendizaje), lo que causa que la persona vaya perdiendo memoria.



PODA SINÁPTICA

La poda sináptica o poda neuronal es el proceso no patológico, que elimina las sinapsis excesivas que se producen en ciertos periodos de vida. Esto sucede, cuando se eliminan las neuronas que no se utilizan o no son necesarias y sus conexiones, lo que aumenta la eficiencia de las transmisiones neuronales. (Pelta 2020)

La sinapsis es el contacto entre neuronas, que transmite impulsos nerviosos. La célula emisora segrega neurotransmisores, que se depositan en el espacio sináptico llegando a la neurona receptora, excitando o inhibiendo su acción. Actualmente se considera por la neurociencia que la formación de neuronas y sinapsis en el cerebro, ocurre desde la etapa embrionaria hasta la edad avanzada a un ritmo acelerado y continuo.



El niño tiene muchas más neuronas y sinapsis de las que necesita, por ello se desarrolla el proceso de destrucción desde ese momento que permite mejorar las conexiones más fuertes, aumentando la eficiencia de la red neuronal. Esta poda sináptica continúa permanentemente, eliminando datos en desuso para abrir espacios de almacenamiento.

La microglía sería la encargada de eliminar el exceso de sinapsis o en desuso, una vez que las sinapsis "sobrantes o sin uso" hubieran sido reconocidas y señaladas por las proteínas marcadoras del sistema inmune.

Las proteínas marcan las conexiones sinápticas más débiles y conducen a los fagos de la microglía hacia la eliminación de los terminales sinápticas de los axones.

Lo interesante parece ser que este proceso de supresión de la conectividad anormal no es desordenado, sino que la microglía elimina



aquellas conexiones señaladas como las más débiles por las proteínas marcadoras.

En el Alzheimer, el mecanismo de podado sináptico se manifiesta de una manera aberrante y las proteínas C3 y C1q (proteínas marcadoras) aumentan considerablemente y se sobreactiva su funcionamiento, ligándose a conjuntos de sinapsis de una forma no selectiva. (Pelta 2020)



PRESBIACUSIA O ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ¿QUIÉN APARECE PRIMERO?

Nos enfrentamos al dilema del huevo y la gallina, quién surgió primero. Acaso la enfermedad de Alzheimer crea ciertas condiciones que pueden afectar la habilidad de escuchar o es la pérdida auditiva, que impide el funcionamiento cerebral, la que favorece la aparición del Alzheimer.

El envejecimiento es un factor común entre ambas condiciones, con mecanismos interrelacionados que llevarían a un deterioro cognitivo. En principio, el envejecimiento provoca atrofia cortical, que se acompaña de reducción de los volúmenes de sustancia gris y blanca y aumento del espacio del líquido cefalorraquídeo. (Lemaitre et al. 2012)

El estilo de vida y el entorno pueden modular la neuroplasticidad, incluso en adultos mayores,



quienes pueden verse afectados por cambios neurobiológicos y anatómicos en el oído como la hipotonía del conducto auditivo (flacidez de la oreja que obstruye el oído externo) y desgaste o esclerosis de los huesecillos del oído medio. También los vellos abundantes en el oído, la suciedad y el cerumen pueden bloquear la percepción del sonido.

Las principales modificaciones incluyen: la desmielinización de la materia blanca y el encogimiento de la materia gris, la neurotransmisión alterada y la atrofia neuronal, que pueden aumentar con la privación visual, especialmente las cataratas y auditiva que genera problemas de percepción, que involucra la conectividad neuronal y la organización cerebral.

Las crecientes contribuciones de la neuroimagen y los hallazgos neurobiológicos, sugieren una reorganización cortical y neuronal después de la pérdida auditiva, como



consecuencia de la plasticidad adaptativa o desadaptativa observada en las enfermedades neurodegenerativas y presbiacusia inducida por factores exógenos o por el envejecimiento. (Fetoni et al. 2015)

Se ha demostrado, mediante resonancia magnética, que los sujetos con deficiencia auditiva tienen tasas aceleradas de atrofia cerebral completa, así como disminuciones de volumen específicas en las circunvoluciones temporales superior, media e inferior derechas, durante una media de 6,4 años de seguimiento. (Lin et al. 2011)

Las regiones temporales son interesantes, porque son importantes no solo para el procesamiento del lenguaje hablado, sino también para la memoria semántica y la integración sensorial, además están involucradas en las primeras etapas del deterioro cognitivo leve o enfermedad de Alzheimer temprana. (Kantarci and Jack Jr 2004)



Durante la última década, la creciente evidencia de estudios epidemiológicos también sugiere que los defectos en los sistemas sensoriales (desintegración sensorial), incluidos los sistemas olfatorio, visual o auditivo, están altamente asociados con la enfermedad de Alzheimer. (Murphy 2019, 11-24)

Diversos estudios afirman que la pérdida auditiva aumenta las probabilidades de sufrir demencia. (Lin et al. 2011).

La mayor evidencia respalda la hipótesis de que el deterioro cognitivo, puede reducir los recursos cognitivos disponibles para la percepción auditiva, lo que se manifiesta como pérdida de audición y comprensión reducida del habla. Los problemas visuales, como las cataratas, también suelen agregarse a estos pacientes, dejando a estos como sordociegos.



Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar demencia es mayor en las personas afectadas por pérdida auditiva, lo que sugiere que la pérdida auditiva conduce al deterioro cognitivo, debido a la degradación de las entradas al cerebro.

Cada eslabón de la vía auditiva puede mostrar cambios patológicos asociados con la enfermedad de Alzheimer, lo que llevaría a la discapacidad auditiva. (Ballenger and Snow 2003)

Tanto la discapacidad auditiva periférica, como los trastornos del procesamiento auditivo central, se observan muchos años antes de la manifestación clínica de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, por lo que brindan una amplia oportunidad para investigar posibles intervenciones contra los procesos neurodegenerativos.



Se ha demostrado que los cambios neuropatológicos, asociados con la enfermedad de Alzheimer, comienzan hasta 20 años antes de los síntomas clínicamente manifestados. (Villemagne et al. 2013)

La patología de la enfermedad de Alzheimer aparece, en áreas sensoriales asociadas, antes de aparecer en regiones relacionadas con la memoria, como las áreas entorrinal e hipocampal. Estos cambios neuropatológicos en las áreas sensoriales asociadas, pueden identificarse antes de que se manifiesten los síntomas cognitivos.

Por lo tanto, la investigación de los cambios funcionales en los sistemas sensoriales, podría proporcionar biomarcadores de enfermedad de Alzheimer tempranos y no invasivos, que serán cruciales para mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad. (Yang et al. 2020)



Las personas mayores con demencia tipo Alzheimer pueden experimentar privación sensorial, que genera alteraciones en el pensamiento, la concentración, la orientación en el tiempo, la conciencia corporal, así como frecuentes quejas somáticas, dificultades para relajarse, ilusiones de tipo paranoide y reacciones emocionales tales como ansiedad. Esta problemática interfiere con la realización de las actividades de la vida diaria y dificulta las relaciones interpersonales con los cuidadores y la familia. (Monsalve Robayo and Roza Reyes 2009)

En estudios previos, se han encontrado cambios patológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer (placas A β , agregación de proteína tau y degeneración neuronal) en el sistema auditivo humano y en el cerebro de estas personas. Los cambios degenerativos encontrados sugieren que la pérdida neuronal puede incluir



todos los rangos de frecuencia en la enfermedad de Alzheimer.

Por el contrario, las características clínicas de la presbiacusia en pacientes de edad avanzada, incluyen sólo pérdida de alta frecuencia, debido a lesiones periféricas en la cóclea o los nervios auditivos, en lugar de en los núcleos auditivos centrales. (Sinha et al. 1993)

Se identificaron placas A β y proteínas tau positivas en el tronco encefálico, desde el núcleo coclear, el complejo olivar superior, el colículo inferior y los núcleos del lemnisco lateral, hasta el cuerpo geniculado medial a lo largo del vía auditiva aferente en los pacientes ancianos con enfermedad de Alzheimer. (Baloyannis et al. 2009)

También se ha identificado una pérdida generalizada de neuronas y sinapsis, en el núcleo central del colículo inferior y la región ventral del cuerpo geniculado medial, pero no en las estructuras no auditivas adyacentes, en pacientes



con enfermedad de Alzheimer de edad avanzada, por lo que se sospechan problemas en el oído externo y medio.

Se ha demostrado que las pruebas de función auditiva pueden proporcionar un biomarcador temprano y no invasivo para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. (Yang et al. 2020)

Además, en comparación con otros sistemas sensoriales, el sistema auditivo tiene la ventaja de que la disminución de la función a lo largo del tiempo, en diferentes núcleos, puede medirse y localizarse fácilmente de forma repetida y cuantitativa mediante registros de potenciales evocados auditivos y audiometrías.

La prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico, es una prueba de función auditiva de rutina en la clínica y puede evaluar la función y la integridad de la vía auditiva, desde las neuronas del ganglio espiral hasta los centros auditivos.



La prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico, podría servir como un método no invasivo para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. (Yang et al. 2020)

Estos datos también sugieren que las pruebas de función auditiva, podrían proporcionar una herramienta de pantalla simple, sensible y no invasiva para la detección temprana de enfermedad de Alzheimer y la localización de lesiones.



RELACIÓN ENTRE LA PRESBIACUSIA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se ha observado un vínculo entre las dos condiciones, pero se han propuesto varias hipótesis. Estas incluyen las siguientes:

- Mecanismos patológicos comunes que actúan sobre la vía auditiva y el cerebro, como factores vasculares (p. ej., diabetes, aterosclerosis e hipertensión) (Fortunato et al. 2016)
- La carga cognitiva adicional, requerida para comprender la entrada auditiva deficiente con percepciones erróneas, interfiere con otras funciones cognitivas como el procesamiento del lenguaje y la memoria (Peelle 2018) ;
- La privación a largo plazo de las entradas auditivas puede conducir al aislamiento



social, la depresión y, finalmente, la demencia (Fortunato et al. 2016).

- Una explicación alternativa, podría ser que la pérdida auditiva es una manifestación anterior de una capacidad cognitiva reducida. Sin embargo, los mecanismos patogénicos específicos que subyacen a estas enfermedades y la direccionalidad de la relación entre ellos aún se desconocen. (Zainul Abidin et al. 2021)



AISLAMIENTO SOCIAL EN LA PRESBIACUSIA

El sentido del oído es sin duda un elemento principal de nuestra capacidad de conectarnos con el resto del mundo. Por lo que la pérdida de la audición estaría relacionada con el aislamiento social y la soledad en algunos casos.

La discapacidad auditiva en la enfermedad de Alzheimer no tiene características específicas que la diferencien de la pérdida auditiva relacionada con la edad o de otras formas de discapacidad auditiva neurosensorial; sin embargo, cierta evidencia sugiere trastornos cognitivos auditivos en la enfermedad de Alzheimer.

Por lo general, los pacientes con enfermedad de Alzheimer refieren dificultades para escuchar y comprender el significado de las palabras en presencia de ruido de fondo; esto



contribuye a evitar los entornos sociales. (Infobae 2017)



VÍNCULO GENÉTICO ENTRE AMBAS ENFERMEDADES

(Zainul Abidin et al. 2021) Estudiaron si existe evidencia de un vínculo genético compartido, entre la pérdida auditiva y la demencia, y si la pérdida auditiva está relacionada de forma independiente o dependiente con la enfermedad de Alzheimer.

En lugar de una arquitectura genética compartida, observaron conjuntos de genes no superpuestos que contribuyeron a las mismas funciones moleculares, lo que implica posibles vías compartidas que contribuyen a los dos trastornos.

Además, la selección sistemática posterior sugirió posibles pleiotropías (cuando un gen afecta a múltiples características) horizontales, en las que una variante tiene efectos independientes en múltiples rasgos. Esto se observó en variantes asociadas con los niveles de metabolitos



glutamato, gamma-glutamilglutamina, citrato y los rasgos de dificultad auditiva y enfermedad de Alzheimer.

El glutamato es un actor clave en el mantenimiento de la estabilidad de la señalización sináptica y las células involucradas, incluidas las células gliales y las neuronas.

La inestabilidad en la vía glutamatérgica, generalmente causada por la excitotoxicidad del glutamato, puede obstaculizar la estabilidad de las neuronas al permitir el ingreso de altos niveles de Ca^{2+} , activando así una serie de enzimas dañinas y provocando la muerte de las células neuronales. (Shen et al. 2018)

La muerte de células neuronales, se correlaciona clínicamente con la disminución progresiva de la cognición/memoria y el desarrollo de atrofia cerebral neuronal, patológica observada en pacientes con enfermedad de Alzheimer. (Wang and Reddy 2017)



En el oído envejecido y expuesto al ruido, la pérdida de células ciliadas sensoriales da como resultado la degeneración de la fibra nerviosa coclear. Sin embargo, recientemente se estableció que las sinapsis del nervio coclear pueden dañarse incluso cuando las células ciliadas sobreviven, una de esas vías es a través de la excitotoxicidad del glutamato.

Esto subyace a la pérdida auditiva oculta o disfunciones sinápticas en la que los individuos reportan dificultades para escuchar con ruido de fondo, a pesar de los umbrales auditivos normales en los audiogramas de tonos puros. Por lo tanto, la pérdida neuronal es fundamental en el desarrollo tanto de dificultad auditiva como de enfermedad de Alzheimer.

Además del vínculo con el glutamato, la actividad sináptica también surgió como uno de los procesos biológicos compartidos del análisis de genes prioritarios en ambos trastornos. También



estos trastornos están vinculados a genes asociados con la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, que son factores de riesgo para ambas enfermedades.

Existe un posible vínculo causal entre el riesgo genético de enfermedad de Alzheimer y dificultad auditiva, que fue impulsado por el gen APOE . Ambos trastornos parecen compartir algunos procesos moleculares subyacentes comunes, sin embargo, diferentes genes están involucrados en estos procesos. (Zainul Abidin et al. 2021) concluyeron, en su análisis basado en la genética, que se vinculan los dos trastornos por una vulnerabilidad compartida en lugar de una arquitectura genética compartida.



DESREGULACIÓN LIPÍDICA COMO FACTOR DE RIESGO

La pérdida auditiva asociada a la edad y la enfermedad de Alzheimer comparten varios sustratos biológicos potenciales. Ambos están asociados con el estrés metabólico y la disminución de la función mitocondrial. (Fujimoto and Yamasoba 2014) (Wang et al. 2014)

La desregulación de los lípidos también puede desempeñar un papel en el desarrollo de la pérdida auditiva (Campbell, Rybak, and Khardori 1994) y la enfermedad de Alzheimer. (Kao et al. 2020)

Además, la desregulación de los lípidos en la enfermedad de Alzheimer puede conducir a la peroxidación de los lípidos, así como a la desregulación de los mediadores inflamatorios cerebrales, ambos asociados con el depósito de beta amiloide (Rojas-Gutierrez et al. 2017). Por lo



tanto, es posible que un proceso subyacente de desregulación metabólica, incluida la homeostasis lipídica alterada, pueda explicar la relación entre enfermedad de Alzheimer y pérdida auditiva asociada a la edad. (Llano et al. 2020)

Los lípidos son un componente principal de las membranas biológicas y son parte integral de la función neuronal. Los lípidos corporales se derivan de tres fuentes: la dieta, el almacenamiento de tejido adiposo y la capacidad de síntesis del hígado.

Las grasas, ingeridas en la dieta, ingresan al tracto gastrointestinal, son digeridas por las lipasas pancreáticas en el intestino delgado y luego se mueven a través de la mucosa intestinal. Luego, los lípidos se empaquetan, junto con el colesterol, en quilomicrones que permiten que las sustancias no polares se muevan dentro del entorno acuoso de nuestros sistemas linfático y circulatorio.



Estas grasas luego se oxidan a través de la β -oxidación, para la producción de energía o se vuelven a esterificar para almacenarlas en el tejido adiposo. Alternativamente, los lípidos en el intestino delgado pueden distribuirse al hígado, a través de la circulación portal, o al tejido adiposo.

Los lípidos derivados de la síntesis endógena en el hígado, se empaquetan en lipoproteínas de muy baja densidad, que se transportan a los tejidos o se almacenan en el tejido adiposo. Las reservas de grasa, en el tejido adiposo, se movilizan para la producción de energía, por la acción de la lipasa sensible a las hormonas, según sea necesario.

Los lípidos también forman un componente clave de las membranas biológicas y muchos tienen propiedades antioxidantes. Como tal, es probable que las interrupciones en el metabolismo de los lípidos causen una disfunción generalizada en los tejidos metabólicamente vulnerables.



La fosfatidilcolina es uno de los principales fosfolípidos y un constituyente fundamental de las membranas celulares y puede activar antioxidantes enzimáticos situados en la membrana celular. También hay evidencia de alteración del metabolismo de la fosfatidilcolina en la enfermedad de Alzheimer. (Sanchez-Mejia and Mucke 2010)

Además, los niveles plasmáticos bajos de ácido fosfatidilcolina docosahexaenoico, se han asociado con el desarrollo de enfermedad de Alzheimer así como con el adelgazamiento de la corteza prefrontal.

Con respecto a la pérdida auditiva asociada a la edad, el papel protector de la fosfatidilcolina en la pérdida auditiva, fue sugerido por el trabajo de (Seidman et al. 2002), quienes observaron que la lecitina (una fosfatidilcolina poliinsaturada) puede proteger contra la pérdida auditiva relacionada con el envejecimiento en ratas.



En este estudio (Seidman et al. 2002), los investigadores observaron potenciales de membrana mitocondrial más altos en el grupo tratado con lecitina, lo que sugiere una función mitocondrial preservada. El tratamiento con lecitina también disminuyó la aparición de deleción mtDNA4834 (deleción mitocondrial común relacionada con el envejecimiento) en el cerebro y el tejido coclear del grupo tratado.

Estos datos apuntan a un papel de la fosfatidilcolina en la protección de la función mitocondrial coclear. Además, los antioxidantes activados por la fosfatidilcolina pueden proteger la membrana celular del daño causado por las especies reactivas del oxígeno (Kurutas 2016) que surgen durante la hipoperfusión coclear relacionada con el envejecimiento, que puede conducir a la degeneración coclear (Gonzalez-Gonzalez 2017). Todos estos datos sugieren que los niveles de fosfatidilcolina pueden reducirse en la



enfermedad de Alzheimer y la pérdida auditiva asociada a la edad.

(Llano et al. 2020) observaron que, en el contexto de la enfermedad de Alzheimer, los niveles séricos más bajos de fosfatidilcolina se asociaron con pérdida auditiva asociada a la edad. El hecho de que esta asociación se encontrara en sujetos con enfermedad de Alzheimer, pero no en sujetos sin enfermedad de Alzheimer, sugiere que existe una interacción entre la presencia de enfermedad de Alzheimer y la relación entre la fosfatidilcolina y la pérdida auditiva asociada a la edad.

Dado que la enfermedad de Alzheimer se asocia con una función mitocondrial cerebral disminuida y niveles elevados de peroxidación lipídica, es posible que las personas con enfermedad de Alzheimer no tengan la reserva metabólica para soportar factores estresantes metabólicos adicionales, como la disminución de



los niveles de moléculas antioxidantes como la fosfatidilcolina.

Estos datos también sugieren que la normalización de los niveles de fosfatidilcolina en sujetos con enfermedad de Alzheimer, pero no en sujetos sin la enfermedad, puede tener un papel en el tratamiento o la prevención de pérdida auditiva asociada a la edad. (Llano et al. 2020)



TRONCO ENCEFÁLICO Y CEREBELO

El tronco encefálico y el cerebelo reciben información sustancial del sistema auditivo periférico, la pérdida de la entrada acústica aferente, en el contexto de una patología de enfermedad de Alzheimer preexistente, induce la atrofia de los objetivos sinápticos en el tronco encefálico y el cerebelo.

Es probable que esta atrofia no se observe en sujetos con deterioro cognitivo normal y deterioro cognitivo leve, debido a los niveles más bajos de patología de enfermedad de Alzheimer presentes en estas poblaciones.

La presbiacusia se asoció con volúmenes reducidos del tronco encefálico y el cerebelo (Nash et al. 2011), así como con tasas más rápidas de disminución en estas regiones. Esto sugiere que los cambios patológicos que ocurren en el tronco



encefálico y el cerebelo en la enfermedad de Alzheimer, aumentan la vulnerabilidad de estas regiones a la patología relacionada con la desaferenciación (Eliminación o interrupción de los impulsos nerviosos aferentes por destrucción de las vías aferentes) auditiva.

Dados los cambios patológicos tempranos que ocurren en el tronco encefálico en la enfermedad de Alzheimer, es posible que la presbiacusia pueda conducir a una reorganización patológica a nivel del tronco encefálico y el cerebelo, lo que, en pacientes vulnerables, puede conducir a una patología de enfermedad de Alzheimer más amplia. (Nash et al. 2011)



RELACIÓN CON LOS NIVELES DE CORTISOL

La activación del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, da como resultado la producción de glucocorticoides, secretados en forma de cortisol en humanos, como respuesta al estrés y para mantener la homeostasis (Russell and Lightman 2019). La liberación hormonal sigue un ritmo circadiano, que alcanza niveles máximos después de 30 a 45 minutos después de despertarse en la mañana.

Los altos niveles de cortisol en la enfermedad de Alzheimer temprana, pueden tener efectos particularmente nocivos en las estructuras cerebrales afectadas, contribuir al proceso fisiopatológico y acelerar la progresión clínica de la enfermedad.



La exposición prolongada a niveles elevados de glucocorticoides deteriora la función cognitiva y aumenta la vulnerabilidad de las neuronas cerebrales, en particular del hipocampo, a eventos tóxicos. (Sapolsky 2000)

Además, la exposición a niveles altos de glucocorticoides a causa de las experiencias estresantes de la vida, puede contribuir al desarrollo temprano de la patología de Alzheimer y el deterioro cognitivo relacionado. (Sotiropoulos et al. 2011)



MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER E HIPOACUSIA

El tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer e hipoacusia, requiere un enfoque multidisciplinario por parte de audiólogos, terapeutas del habla, del lenguaje, otorrinolaringólogos y neurólogos.

Debe incluir la corrección inmediata de cualquier causa tratable de hipoacusia, como la eliminación de cerumen, el uso de audífonos de transmisión ósea que crean un *bypass* del normalmente dañado conducto auditivo y oído medio y estrategias específicas, como el empleo de dispositivos electrónicos y de comunicación escrita, la reducción del ruido de fondo, evitar sonidos angustiantes subjetivos y el uso de técnicas competitivas para las alucinaciones auditivas. (Barrios Serna et al. 2021)



Actualmente las recomendaciones profesionales de atención a las personas con demencia e hipoacusia, hacen hincapié en la importancia de la planificación anticipada de los cuidados. El trabajo coordinado entre la asistencia sanitaria y social, y la adaptación de los marcos y herramientas de la atención paliativa, deberán garantizar una atención de alta calidad.

La enfermedad de Alzheimer tiene una larga fase preclínica, que brinda una rara oportunidad para la detección temprana y la prevención de la enfermedad. Ahora se estima que hasta el 35 % de los diagnósticos de enfermedad de Alzheimer en todo el mundo, podrían retrasarse o prevenirse con una intervención temprana y haciendo cambios en el estilo de vida que reduzcan factores de riesgo modificables para desarrollar la enfermedad.

La identificación de los marcadores tempranos de la enfermedad de Alzheimer, así como los factores potenciales que ayudarán a



prevenir o retrasar el deterioro cognitivo patológico y relacionado con la edad, se vuelve particularmente importante.

En los últimos años, el interés creciente se ha centrado en la neuroplasticidad del cerebro, que indica los cambios de su estructura y función en respuesta al entorno y la experiencia que se produce tanto en los niveles sináptico, de red y anatómico.

Recientemente, se ha descrito que el entorno enriquecido mejora el aprendizaje, la neurogénesis y la ramificación, la formación de sinapsis y la actividad de los factores neurotróficos. (Fetoni et al. 2015)

Los estudios demostraron que mejorar la percepción auditiva del paciente, lo motiva a participar en eventos sociales, leer, bailar, jugar juegos de mesa, crear arte, tocar instrumentos musicales y otras actividades que requieren un compromiso mental y social, ayudan a conservar



las capacidades intelectuales en la edad adulta y reducen el riesgo de padecer y disminuye la progresión de la enfermedad de Alzheimer.



ACTIVIDAD DEPORTIVA

La práctica de actividad física es incuestionablemente beneficiosa para combatir la enfermedad de Alzheimer pues el ejercicio físico impacta positivamente en la salud del cerebro, aumenta la función cognitiva, favorece la vascularización cerebral, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares, y afectando positivamente a la región hipocampal mediante la reducción de la producción de Beta Amiloide.

Además, estimula la neurogénesis, mejora la supervivencia neuronal, incrementa la resistencia a los daños cerebrales y las conexiones sinápticas. (Barrios Serna et al. 2021)



DIETA BALANCEADA

El consumo elevado de grasas y azúcares puede provocar un aumento de los ácidos grasos libres y los triglicéridos y una reducción del suministro vascular al cerebro y la cóclea, lo que promueve la pérdida de la audición, la atrofia cerebral y el deterioro cognitivo. (Dhanda and Taheri 2017), (Lee et al. 2018)

TERAPIA MUSICAL CON AUDÍFONOS DE TRANSMISIÓN ÓSEA

El uso de audífonos de transmisión ósea, en esta técnica; se utiliza el canto y la música como un medio para acceder a funciones que no pueden activarse con otro tipo de estimulación. A la vez, se define a la terapia musical como un tipo



de lenguaje complejo, y a la vez estructurado temporalmente, capaz de generar activación cerebral a nivel sensorial, motor, cognitivo y emocional.

Esta activación ocurre de manera simultánea en el cerebro, generando así una estimulación en las vías neuronales por efecto de las melodías percibidas. La música logra integrar diversas funciones como la percepción, cognición y control motor, siendo capaz de estimular redes cerebrales y generar cambios estructurales en el cerebro.

En pacientes con demencia, los principales efectos cognitivos que tiene la terapia musical son sobre la atención, memoria autobiográfica y fluidez verbal, sin embargo, sus beneficios están restringidos a pacientes con demencia de grado leve a moderada. (Molina-Ampuero 2021)



Se observó una mejoría significativa de memoria, orientación, depresión y ansiedad en pacientes leves y moderados; de los delirios, alucinaciones, agitación, irritabilidad y trastornos del lenguaje en el grupo con demencia moderada. El efecto sobre las medidas cognitivas es ya apreciable a las 4 sesiones de musicoterapia. (Molina-Ampuero 2021)

La música es un estímulo placentero, especialmente si se adapta a los gustos personales, y evoca emociones positivas. Incluso, tiene efectos neuroendocrinos, disminuyendo la activación simpática y suprarrenal ligada al estrés y con ello disminuyendo los niveles de cortisol en sangre. (Suzuki et al. 2004)

En cuanto a la cognición, cabe destacar la mejoría sobre la orientación y memoria, que se mantiene independientemente de la severidad de la demencia. Esto respalda el uso de la



musicoterapia a lo largo del curso de la enfermedad.

(Drapeau et al. 2019) atribuyen sus hallazgos, respecto a la mejoría mnésica, al uso de música conocida y estimada por pacientes. El procesamiento de emociones asociadas a la música parece estar preservado en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Escuchar con calidad la música por medio de la transmisión ósea, provoca cambios en el funcionamiento de las redes cerebrales ejecutivas, asociativas y auditivas que favorecen los mecanismos de plasticidad implicados en el aprendizaje. (Trainor, Shahin, and Roberts 2009)

Sin efectos adversos, económica y placentera, la música se perfila como una terapia emergente y prometedora en el campo de las demencias. (Gómez Gallego and Gómez García 2017)



DIADEMAS AUDITIVAS DE TRANSMISIÓN ÓSEA

Las diademas de transmisión ósea; denominadas AEPS, son la respuesta más avanzada en Terapia de Sonido que ha evolucionado durante un período de sesenta años. Son dispositivos que han mostrado resultados evidentes en la mejora de la audición y desde luego del habla incidiendo incluso en el equilibrio; cuando las curvetas “aéreas” o los implantes cocleares no han tenido éxito.

Fortalecen la atención y el enfoque por la vía ósea, que es 10 veces más rápida en la transmisión del sonido, dada la solidez del hueso. El dispositivo proporciona al usuario retroalimentación instantánea de su propia voz, lo que crea un feedback auditivo, mejorando la capacidad del emisor de reconocer los errores del habla y corregirlo de inmediato. Además, ayuda a las



personas a mejorar la atención, el enfoque, la memoria, el procesamiento auditivo y la integración sensorial.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ballenger, John J., and James B. Snow. 2003. Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery. USA: Pmph. https://books.google.co.ve/books?hl=es&lr=&id=BastAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&ots=5IAH65rA_v&sig=1LpeeWMdWhSYQ8e7jGkaN73xZUo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false.
2. Baloyannis, Stavros J., Ioannis Mauroudis, Spyros L. Manolides, and Leonidas Manolides. 2009. "Synaptic alterations in the medial geniculate bodies and the inferior colliculi in Alzheimer's disease: a Golgi and electron microscope study." *Acta Otolaryngol* 129, no. 4 (Apr): 416-8. 10.1080/00016480802579074.
3. Barrios Serna, Karen, Dannys Orozco Núñez, Erika Pérez Navas, and Giancarlo Conde Cardona. 2021. "Implicación de la hipoacusia en el deterioro cognitivo del Alzheimer: una perspectiva del diagnóstico preventivo." *Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y*



Cuello 5 (3).

<http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/259/437>.

4. Bowl, Michael R., and Sally J. Dawson. 2019. "Age-Related Hearing Loss." *Cold Spring Harbor Perspect Med.* 9(8), no. a033217 (Aug). [10.1101/cshperspect.a033217](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033217).
5. Campbell, Kathleen C., Leonard P. Rybak, and Romesh Khardori. 1994. "Sensorineural Hearing Loss and Dyslipidemia." *American Journal of Audiology* 5, no. 3 (Nov): 11-14. <https://doi.org/10.1044/1059-0889.0503.11>.
6. Dhanda, N., and S. Taheri. 2017. "A narrative review of obesity and hearing loss." *Int J Obes (Lond)* 41, no. 7 (Jul): 1066-1073. [10.1038/ijo.2017.32](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.32).
7. Drapeau, Joanie, Nathalie Gosselin, Lise Gagnon, Isabelle Peretz, and Dominique Lorrain. 2019. "Emotional Recognition from Face, Voice, and Music in Dementia of the Alzheimer Type." *The Neurosciences and Music III Disorders and Plasticity* 1169, no. 1 (Jul): 342-345. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04768.x>.



8. Fetoni, Anna R., Diana Troiani, Laura Petrosini, and Gaetano Paludetti. 2015. "Cochlear injury and adaptive plasticity of the auditory cortex." *Front Aging Neurosci.* 7, no. 8 (Feb). doi: 10.3389/fnagi.2015.00008.
9. Fortunato, S., F. Forli, V. Guglielmi, E. De Corso, G. Paludetti, S. Berrettini, and AR Fetoni. 2016. "A review of new insights on the association between hearing loss and cognitive decline in ageing." *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 36, no. (3) (Jun): 155–166. 10.14639/0392-100X-993.
10. Fujimoto, Chisato, and Tatsuya Yamasoba. 2014. "Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss." *Oxid Med Cell Longev.* 2014 (Jul). 10.1155/2014/582849.
11. Gómez Gallego, M., and J. Gómez García. 2017. "Musicoterapia en la enfermedad de Alzheimer: efectos cognitivos, psicológicos y conductuales." *Neurología* 32, no. 5 (Jun): 300-308.
<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.003>.
12. Gonzalez-Gonzalez, Sergio. 2017. "The role of mitochondrial oxidative stress in hearing loss."



Neurol Disord Therap 1 (1).
10.15761/NDT.1000117.

13. Guerri, Marta. 2021. "¿Cómo funciona la memoria?" Psicoactiva. <https://www.psicoactiva.com/blog/como-funciona-la-memoria/>.
14. Huang, Juebin. 2019. "Enfermedad de Alzheimer - Trastornos neurológicos - Manual MSD versión para profesionales." MSD Manuals. <https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/trastornos-neurol%C3%B3gicos/delirio-y-demencia/enfermedad-de-alzheimer?query=Enfermedad%20de%20Alzheimer>.
15. Idrizbegovic, Esmá, Christina Hederstierna, Martín Dahlquist, Charlotta K. Nordström, Vesna Jelic, and Ulf Rosenhall. 2011. "Central auditory function in early Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment." Age Ageing 40, no. 2 (Mar): 249-54. 10.1093/ageing/afq168.
16. Infobae. 2017. "La pérdida de audición fomenta el desarrollo de la demencia." Infobae.



<https://www.infobae.com/salud/2017/08/23/a-perdida-de-audicion-fomenta-el-desarrollo-de-la-demencia/>.

17. Kantarci, Kejal, and Clifford R. Jack Jr. 2004. "Quantitative magnetic resonance techniques as surrogate markers of Alzheimer's disease." *NeuroRx*. 1, no. 2 (Apr): 196-205. 10.1602/neurox.1.2.196.
18. Kao, Yu-Chia, Pei-Chuan Ho, Yuan-Kun Tu, I-Ming Jou, and Kuen-Jer Tsai. 2020. "Lipids and Alzheimer's Disease." *Int J Mol Sci*. 21, no. 4 (Feb): 1505. 10.3390/ijms21041505.
19. Katz, J. 2015. *Handbook of Clinical Audiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
20. Kurutas, Ergul B. 2016. "The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state." *Nutr J* . 15, no. 1 (Jul): 71. 10.1186/s12937-016-0186-5.
21. Lee, Hee J., Hye I. Seo, Hee Y. Cha, Yun J. Yang, Soo H. Kwon, and Soo J. Yang. 2018. "Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects." *Clin*



- Nutr Res. 7, no. 4 (Oct): 229-240.
10.7762/cnr.2018.7.4.229.
22. Lemaitre, Herve, Aaron L. Goldman, Fabio Sambataro, Beth A. Verchinski, Andreas Meyer-Lindenberg, Daniel R. Weinberger, and Venkata S. Mattay. 2012. "Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume?" *Neurobiol Aging*. 33, no. 3 (Mar): 617.e1-9. 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013.
23. Lin, Frank R., Luigi Ferrucci, E. J. Metter, Yang An, Alan B. Zonderman, and Susan M. Resnick. 2011. "Hearing loss and cognition in the Baltimore Longitudinal Study of Aging." *Neuropsychology* 25, no. 6 (Nov): 763-70. 10.1037/a0024238.
24. Lin, Frank R., E. Jeffrey Metter, Richard J. O'Brien, Susan M. Resnick, Alan B. Zonderman, and Luigi Ferrucci. 2011. "Hearing Loss and Incident Dementia." *Arch Neurol* 68, no. 2 (Feb): 214-220. 10.1001/archneurol.2010.362.
25. Llano, Daniel A., Lina K. Issa, Priya Devanarayan, Viswanath Devanarayan, and



- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). 2020. "Hearing Loss in Alzheimer's Disease Is Associated with Altered Serum Lipidomic Biomarker Profiles." *Cells*, 9, no. 12 (Dec): 2556. 10.3390/cells9122556.
26. Llano, Daniel A., Susanna S. Kwok, Viswanath Devanarayan, and The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). 2021. "Reported Hearing Loss in Alzheimer's Disease Is Associated With Loss of Brainstem and Cerebellar Volume." *Front Hum Neurosci*. 15, no. 739754 (Sep). 10.3389/fnhum.2021.739754.
27. Masters, Colin L., Randall Bateman, Kaj Blennow, Christopher C. Rowe, Reisa A. Sperling, and Jeffrey L. Cummings. 2015. "Alzheimer's disease." *Nat Rev Dis Primers* 1, no. 15056 (Oct). 10.1038/nrdp.2015.56.
28. Mayo Clinic. 2019. "Pérdida de memoria: cuándo se debe buscar ayuda." Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/memory-loss/art-20046326>.
29. Molina-Ampuero, K. 2021. "La terapia musical y sus implicaciones en la



neurorrehabilitación en pacientes con ictus y con demencia.” *Neurology Perspectives* 1, no. 1 (Jan): 66-81. <https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.01.002>

30. Monsalve Robayo, Angélica M., and Claudia M. Roza Reyes. 2009. “Integración sensorial y demencia tipo Alzheimer: principios y métodos para la rehabilitación.” *rev.colomb.psiquiatr.* 38, no. 4 (Dec). http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502009000400012#:~:text=Las%20personas%20mayores%20con%20demencia,ilusiones%20de%20tipo%20paranoide%20y.
31. Murphy, Claire. 2019. “Olfactory and other sensory impairments in Alzheimer disease.” *Nat Rev Neurol.* 15, no. 1 (Jan): 11-24. 10.1038/s41582-018-0097-5. PMID: 30532084.
32. Nash, Scott D., Karen J. Cruickshanks, Ronald Klein, Barbara E. Klein, F Javier Nieto, Guan H. Huang, James S. Pankow, and Theodore S. Tweed. 2011. “The prevalence of hearing impairment and associated risk factors: the



- Beaver Dam Offspring Study.” Arch Otolaryngol Head Neck Surg . 137, no. 5 (May): 432-9. 10.1001/archoto.2011.15.
33. Peelle, Jonathan E. 2018. “Listening Effort: How the Cognitive Consequences of Acoustic Challenge Are Reflected in Brain and Behavior.” Ear Hear. 39, no. 2 (Mar): 204–214. 10.1097/AUD.0000000000000494.
34. Pelta, Carlos. 2020. “Microglía y poda sináptica en la enfermedad de Alzheimer.” Investigación y Ciencia. <https://www.investigacionyciencia.es/blogs/psicologia-y-neurociencia/100/posts/microgla-y-poda-sinptica-en-la-enfermedad-de-alzheimer-18175>.
35. Prince, Martin, Maelenn Guerchet, and Matthew Prina. 2013. “The Global Impact of Dementia 2013-2050.” Alzheimer's Disease International, (Dec), 8. <http://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief>.
36. Rojas-Gutierrez, Eduardo, Guadalupe Muñoz-Arenas, Samuel Treviño, Blanca Espinosa, Raúl Chavez, Karla Rojas, Gonzalo



- Flores, Alfonso Díaz, and Jorge Guevara. 2017. "Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration." *Synapse* 71, no. 10 (Oct): e21990. 10.1002/syn.21990.
37. Russell, Georgina, and Stafford Lightman. 2019. "The human stress response." *Nat Rev Endocrinol.* 15, no. 9 (Sep): 525-534. 10.1038/s41574-019-0228-0.
38. Sanchez-Mejia, Rene O., and Lennart Mucke. 2010. "Phospholipase A2 and arachidonic acid in Alzheimer's disease." *Biochim Biophys Acta* 1801, no. 8 (Aug): 784-90. 10.1016/j.bbalip.2010.05.013.
39. Sapolsky, R. M. 2000. "Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders." *Arch Gen Psychiatry* . 57, no. 10 (Oct): 925-35. 10.1001/archpsyc.57.10.925.
40. Seidman, Michael D., Mumtaz J. Khan, Wen X. Tang, and Wayne S. Quirk. 2002. "Influence of lecithin on mitochondrial DNA and age-related hearing loss." *Otolaryngol Head Neck Surg* 127, no. 3 (Sep): 138-44. 10.1067/mhn.2002.127627.



41. Shen, Yilin, Bin Ye, Penghui Chen, Quan Wang, Cui Fan, Yilai Shu, and Mingliang Xiang. 2018. "Cognitive Decline, Dementia, Alzheimer's Disease and Presbycusis: Examination of the Possible Molecular Mechanism." *Front Neurosci* 12, no. 394 (Jun). 10.3389/fnins.2018.00394.
42. Sinha, U. K., K. M. Hollen, R. Rodriguez, and C. A. Miller. 1993. "Auditory system degeneration in Alzheimer's disease." *Neurology* 43, no. 4 (Apr): 779-85. 10.1212/wnl.43.4.779.
43. Sotiropoulos, Ioannis, Caterina Catania, Lucilia G. Pinto, Rui Silva, G Elizabeth Pollerberg, Akihiko Takashima, Nuno Sousa, and Osborne F. Almeida. 2011. "Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits." *J Neurosci* 31, no. 21 (May): 7840-7. 10.1523/JNEUROSCI.0730-11.2011.
44. Suzuki, Mizue, Masao Kanamori, Motoko Watanabe, Shingo Nagasawa, Emi Kojima, Hajime Ooshiro, and Daiichirou Nakahara. 2004. "Behavioral and endocrinological evaluation of music therapy for elderly patients with dementia." *Nursing & Health*



Science 6, no. 1 (Mar): 11-18.
<https://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2003.00168.x>.

45. Trainor, Laurel J., Antoine J. Shahin, and Larry E. Roberts. 2009. "Understanding the Benefits of Musical Training." *The Neurosciences and Music III Disorders and Plasticity* 1169, no. 1 (Jul): 133-142. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04589.x>.
46. Villemagne, Victor L., Samantha Burnham, Pierrick Bourgeat, Belinda Brown, Kathryn A. Ellis, Cassandra Szoeke, S Lance Macaulay, et al. 2013. "Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study." *Lancet Neurol.* 12, no. 4 (Apr): 357-67. [10.1016/S1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70044-9).
47. Wang, Rui, and P. H. Reddy. 2017. "Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease." *J Alzheimers Dis* 57 (4): 1041-1048. [10.3233/JAD-160763](https://doi.org/10.3233/JAD-160763).
48. Wang, Xinglong, Wenzhang Wang, Li Li, George Perry, Hyoung-gon Lee, and Xiongwei Zhu. 2014. "Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's



- disease.” *Biochim Biophys Acta* 1842 (8): 1240-7. 10.1016/j.bbadis.2013.10.015.
49. Yang, Liu, Fang Shu, Liu Li-Man, Zhu Yan, Li Chang-Ri, Chen Kaitian, and Zhao Hong-Bo. 2020. “Hearing loss is an early biomarker in APP/PS1 Alzheimer’s disease mice.” *Neurosci Lett.* 717, no. 134705 (Jan). 10.1016/j.neulet.2019.134705.
50. Zainul Abidin, Fatin N., Helena R. Wells, Andre Altmann, and Sally J. Dawson. 2021. “Hearing difficulty is linked to Alzheimer’s disease by common genetic vulnerability, not shared genetic architecture.” *NPJ Aging Mech Dis.* 7, no. 1 (Jul): 17. 10.1038/s41514-021-00069-4.

