



La Relación entre la Disfunción Mecánica Coclear y la Inteligibilidad del Habla en Ruido para Personas Hipoacúsicas

TESIS DOCTORAL

APÉNDICE B

RESUMEN EN ESPAÑOL

Patricia Pérez González

Instituto de Neurociencias de Castilla y León

Universidad de Salamanca

Julio 2017

RESUMEN CORTO

El objetivo principal de la presente tesis es investigar por qué la capacidad para entender el habla en entornos ruidosos varía ampliamente de unas personas hipoacúsicas a otras, incluso tras compensar la pérdida auditiva con amplificación. Nuestra hipótesis es que la disfunción de las células ciliadas externas (CCEs) afecta a la inteligibilidad del habla audible en ruido, y que personas hipoacúsicas con pérdidas audiométricas idénticas pueden presentar gran variabilidad en el grado de disfunción de las CCEs. Para comprobar estas hipótesis, se ha inferido la proporción de pérdida audiométrica que es debida a la pérdida de ganancia mecánica coclear (HL_{CCE}), y se ha investigado la correlación entre la HL_{CCE} y la compresión coclear residual con el umbral de recepción verbal (URVs) en ruido. La HL_{CCE} y la compresión residual se estimaron comparando las curvas de entrada/salida cocleares (E/S) de oyentes hipoacúsicos con curvas de referencia para personas normoyentes. Las curvas de E/S se infirieron empleando una técnica psicoacústica conocida como el método de las *curvas de enmascaramiento temporal* (CETs). Un último objetivo de la tesis fue validar los supuestos de este último método.

En el estudio, participaron 68 personas con pérdidas auditivas neurosensoriales simétricas. Para cada uno de ellos, se midieron los umbrales audiométricos por vía aérea y vía ósea, CETs, y emisiones otoacústicas de productos de distorsión a múltiples frecuencias (0.5, 1, 2, 4 y 6 kHz). También se midieron URVs para dos tipos de ruido: uno estacionario con espectro igual al espectro promedio del habla, y una máscara de dos hablantes invertida en el tiempo.

Los resultados muestran que (1) es razonable usar el método CET para inferir las curvas de E/S cocleares en humanos; (2) la gran mayoría de personas hipoacúsicas sufren una combinación de disfunción de las células ciliadas internas como de las externas; (3) la HL_{CCE} contribuye entre un 30–40% y un 60–70% a la pérdida auditiva total, y esta contribución es aproximadamente constante en el rango de frecuencias de 0.5 a 6 kHz; (4) la contribución de la HL_{CCE} a la pérdida auditiva total es muy variable de unas personas a otras, en particular a bajas frecuencias o en casos de pérdidas auditiva leves o moderadas; (5) la disfunción de las CCE no está correlacionada con los URVs en

Disfunción Mecánica Coclear e Inteligibilidad del Habla en Ruido

ruido estacionario; (6) la compresión coclear residual, sin embargo, está correlacionada con los URVs en ruido estacionario pero no con la máscara de dos hablantes invertida en el tiempo; (7) la edad del oyente *per se* reduce la inteligibilidad del habla en cualquiera de los dos ruidos empleados en este estudio, independientemente de los umbrales absolutos o de la disfunción coclear mecánica.

ABREVIACIONES Y ACRÓNIMOS

| | |
|------------|---|
| ANSI | Instituto Nacional Americano de Estándares |
| CCE | Célula Ciliada Externa |
| CCI | Célula Ciliada Interna |
| CET | Curva de Enmascaramiento Temporal |
| dB | Decibelios |
| DS | Desviación Estándar |
| E/S | Entrada/Salida |
| ECMB | Exponente de Compresión de la Membrana Basilar |
| f_1, f_2 | Frecuencias de los Tonos Primarios de OEAPD |
| FC | Frecuencia Característica |
| f_M | Frecuencia de Máscara |
| f_P | Frecuencia de Sonda |
| HI | Hipoacúsico |
| HL | Nivel de Audición |
| HL_{CCE} | Cantidad de pérdida auditiva (en dB) asociada a disfunción de CCE |
| HL_{CCI} | Cantidad de pérdida auditiva (en dB) asociada a disfunción de CCI |
| L_1, L_2 | Niveles de f_1 y f_2 |
| L_M | Nivel de Máscara |
| MB | Membrana Basilar |
| NH | Normoyente |
| OEAPD | Otoemisiones Acústicas de Productos de Distorsión |
| R2TM | Máscara de dos Hablantes Invertida en el Tiempo |

Disfunción Mecánica Coclear e Inteligibilidad del Habla en Ruido

| | |
|------|---------------------------------------|
| RMS | Raíz de la Media Cuadrática |
| SII | Índice de Inteligibilidad del Habla |
| SPL | Nivel de Presión Sonora |
| SSN | Ruido con Forma del Habla |
| TFS | Estructura Temporal Fina |
| UATP | Umbrales Audiométricos de Tonos Puros |

Índice

| | |
|--|--------------------------------------|
| 1. Introducción | 1 |
| Inteligibilidad del Habla en Ruido para Personas con Pérdida Auditiva..... | 1 |
| La Importancia de la Disfunción Mecánica Coclear para Entender el Habla en Ruido..... | 2 |
| Evaluación de la Disfunción Mecánica Coclear a partir de Curvas de Entrada / Salida | 4 |
| Inferencia de las Curvas de Entrada/Salida Coclear en Humanos | 5 |
| Hipótesis | 7 |
| Objetivos | 8 |
| 2. Material y Métodos | 9 |
| Sujetos..... | ¡Error! Marcador no definido. |
| Consideraciones Éticas..... | 9 |
| Umbrales de Recepción Verbal..... | 9 |
| CET Estímulo y Procedimiento..... | ¡Error! Marcador no definido. |
| Indicadores de la Disfunción Mecánica Coclear..... | 11 |
| Medidas de las OEAPD..... | ¡Error! Marcador no definido. |
| Estímulos y Aparatos..... | 12 |
| 3. Discusión..... | 13 |
| Estimaciones Conductuales de la Contribución de la Disfunción de Células Ciliadas Internas y Externas a la Pérdida Audiométrica Individualizada..... | 13 |
| Potenciales Fuentes de Sesgo Metodológico | 14 |
| Comparación con Estudios Previos..... | 18 |
| Sobre la Validez del Método de CET para inferir las curvas de E/S Coclear. | 20 |
| Limitaciones de los Presentes Datos | 21 |
| Relación con Estudios Previos | 23 |
| Implicaciones de Estimar la Compresión a partir de CETs | 23 |

Disfunción Mecánica Coclear e Inteligibilidad del Habla en Ruido

| | |
|--|----|
| La Influencia de la Disfunción Mecánica Coclear en la Inteligibilidad del Habla en Ruido | 25 |
| Conclusiones..... | 31 |

1. INTRODUCCIÓN

Se dice que una persona tiene pérdida auditiva cuando oye peor que alguien con audición normal. Técnicamente, se dice que una persona tiene una pérdida auditiva, o que es hipoacúsica, cuando el promedio de sus umbrales audiométricos para tonos puros de frecuencias 0.5, 1 y 2 kHz, expresados en decibelios de nivel de audición (dB HL), supera los 25 dB HL en ambos oídos. Por otro lado, una persona tiene discapacidad auditiva cuando su pérdida auditiva en el mejor oído supera los 40 dB HL en adultos, o 30 dB HL en niños. Se denomina normoyentes a las personas que no presentan estas pérdidas auditivas.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017), más del 5% de la población mundial - 360 millones de personas - sufre hipoacusia (328 millones de adultos y 32 millones de niños). Aproximadamente un tercio de las personas mayores de 65 años de edad se ven afectadas por pérdida auditiva discapacitante. La pérdida auditiva puede ser leve, moderada, grave o profunda (Goodman, 1965), dependiendo de los umbrales audiométricos. Además, puede afectar a un oído o a ambos, y puede dificultar la percepción del habla conversacional o los sonidos fuertes.

INTELIGIBILIDAD DEL HABLA EN RUIDO PARA PERSONAS CON PÉRDIDA AUDITIVA

La capacidad de entender el habla en ambientes ruidosos puede medirse de diversas maneras (revisado por Schoepflin, 2012). Una de ellas consiste en presentar listas de elementos del habla (por ejemplo, consonantes, palabras u oraciones) a diferentes relaciones de señal-ruido (RSR) y medir el porcentaje

Disfunción Mecánica Coclear e Inteligibilidad del Habla en Ruido

de elementos identificados correctamente por el oyente. Otra medida fiable y sensible de la inteligibilidad es el umbral de recepción verbal (URV). El URV puede definirse como la RSR a la que un oyente puede identificar correctamente el 50%, u otro porcentaje especificado, de los elementos de habla presentados (Nilsson, Solli y Sullivan, 1994). EL URV puede medirse empleando monosílabos, bisílabos, palabras, palabras clave u oraciones.

Las personas hipoacúsicas muestran peores porcentajes de reconocimiento de palabras y/o URV más altos (en dB RSR) que las personas normoyentes, sobre todo en ambientes ruidosos. Peters, Moore y Baer (1998) demostraron que los ancianos con pérdida auditiva coclear entre moderada y severa tienen URVs en ambientes ruidosos entre 2 y 19 dB más altos que los jóvenes normoyentes, dependiendo del tipo de ruido (véase su Tabla I).

La capacidad para entender el habla en ambientes ruidosos varía ampliamente entre las personas con deficiencia auditiva, incluso cuando usan audífonos para compensar el efecto perjudicial de su pérdida auditiva sobre la inteligibilidad. Mientras que algunas de estas personas son capaces de reconocer el 100% de las palabras monosílabas en ruido, con o sin sus audífonos, otras ni siquiera alcanzan el 10% de reconocimiento de palabras.

LA IMPORTANCIA DE LA DISFUNCIÓN MECÁNICA COCLEAR PARA ENTENDER EL HABLA EN RUIDO

Diversos factores pueden afectar la capacidad de las personas hipoacúsicas para entender el habla en ambientes ruidosos (revisado por Lopez-Poveda, 2014). Uno de ellos es la disfunción de las células ciliadas externas (CCEs). La disfunción de las CCEs podría degradar la representación del espectro del habla en la vibración mecánica de la cóclea, particularmente en ambientes ruidosos, por diversas razones. En primer lugar, la disfunción de las CCEs reduce la selectividad frecuencial de la cóclea (Robles y Ruggero, 2001). Esto podría difuminar la representación del espectro acústico en la vibración de la cóclea, dificultando a los oyentes hipoacúsicos percibir por separado las señales espectrales del habla de las del ruido o de las de otras interferencias acústicas (Moore, 2007). Varios estudios conductuales han apoyado esta idea (Baer y Moore, 1994; Festen y Plomp, 1983; Keurs ter, Festen y Plomp, 1990). En

segundo lugar, la supresión que ocurre en la cóclea sana podría facilitar la codificación del habla en el ruido, realzando las características espectrales más sobresalientes del habla frente a las del ruido de fondo (Deng, Geisler y Greenberg, 1987; Young, 2008). La disfunción de las CCE reduce la supresión, y esto podría dificultar la inteligibilidad del habla en el ruido. En tercer lugar, la compresión mecánica coclear podría facilitar la comprensión del habla en ruido fluctuante, amplificando el habla en los intervalos de silencio (o de bajo nivel de ruido), un fenómeno conocido como ‘escucha en huecos’ o *‘dip listening’* (Greberg, Nelson, y Oxenham, 2013, Rhebergen, Versfeld y Dreschler, 2009). La disfunción de las CCEs reduce la compresión (es decir, hace más lineales las respuestas cocleares; Ruggero, Rich, Robles, y Recio, 1996) y, por lo tanto, podría dificultar la ‘escucha en huecos’ (Gregan et al., 2013). Cuarto, los eferentes olivococleares mediales posiblemente facilitan la inteligibilidad del habla en el ruido aumentando la discriminabilidad de los sonidos transitorios en ambientes ruidosos (Brown, Ferry, y Meddis, 2010; Guinan, 2010; Kim, Frisina y Frisina, 2006). Los eferentes olivococleares mediales ejercen su acción a través de las CCEs, y por lo tanto la disfunción de las CCE podría reducir los efectos desenmascarantes de estos eferentes.

El grado de disfunción de las CCEs podría ser diferente para diferentes personas hipoacúsicas (Lopez-Poveda y Johannesen, 2012) y esto podría contribuir a la gran variabilidad en su capacidad de entender el habla audible en ambientes ruidosos. Aunque razonable, sin embargo, esta idea es casi con toda seguridad sólo parcialmente correcta. En primer lugar, para los personas hipoacúsicos, no parece haber correlación significativa entre la compresión coclear residual y el beneficio de la ‘escucha en los huecos’ (Gregan et al., 2013), lo que socava la influencia de la compresión en la inteligibilidad del habla supraliminal en el ruido. En segundo lugar, la sintonización frecuencial de las cócleas sanas se reduce a altas intensidades, y es sólo ligeramente mayor que la de las cócleas dañadas (Robles y Ruggero, 2001). A pesar de ello, sin embargo, las personas hipoacúsicos todavía muestran peor inteligibilidad en ruido que las normoyentes a altas intensidades (revisado por Moore, 2007, pp. 205-28).

El objetivo principal de la presente tesis es arrojar algo de luz sobre la importancia relativa de la disfunción de las CCE en la capacidad de las personas hipoacúsicas para entender el habla audible en ambientes ruidosos.

EVALUACIÓN DE LA DISFUNCIÓN MECÁNICA COCLEAR A PARTIR DE CURVAS DE ENTRADA / SALIDA

En la cóclea sana, las células ciliadas internas (CCIs) transducen las vibraciones mecánicas de la membrana basilar (MB) en señales nerviosas. Por otro lado, las CCEs amplifican las respuestas de la MB a sonidos de bajo nivel y son las responsables de nuestra alta sensibilidad auditiva (Bacon et al., 2004). Una reducción en el número de CCEs, o un daño en las CCEs (o de las estructuras asociadas) puede reducir la ganancia coclear a sonidos de bajo nivel sonoro y, por tanto, provocar una pérdida auditiva. Del mismo modo, una reducción en el número de CCI, o un daño en las CCI o sus estructuras asociadas, puede requerir de un aumento de la excitación de la MB para detectar una señal, lo que también puede causar una pérdida auditiva (Moore, 2007). Aunque generalmente no es posible establecer una correspondencia uno a uno entre la pérdida auditiva y el grado de pérdida o lesión física de las CCI/CCE (Chen y Fechter, 2003; Lopez-Poveda y Johannesen, 2012), es razonable suponer que la pérdida auditiva de las personas con hipoacusia coclear puede deberse a una pérdida o disfunción combinada de CCIs y CCEs. De hecho, algunos autores han supuesto que la pérdida auditiva (HL_{TOTAL} , del inglés *Hearing Loss*) para una frecuencia dada, puede expresarse como la suma de dos contribuciones: una asociada con la pérdida de ganancia mecánica coclear, o disfunción de las CCE (HL_{CCE}) más una asociada con una transducción ineficiente de las CCI, o con una disfunción de las CCI (HL_{CCI}), donde HL_{TOTAL} , HL_{CCI} y HL_{CCE} están medidas en decibelios (dB) (Moore y Glasberg, 1997; Plack et al., 2004; Moore, 2007; Jepsen y Dau, 2011; Lopez-Poveda y Johannesen, 2012).

La disfunción mecánica coclear hace más lineales las curvas de entrada/salida (E/S) de la MB (Ruggero y Robles, 2001). Por lo tanto, HL_{CCE} puede calcularse mediante la comparación de las curvas de E/S de la MB para un oyente hipoacúsico con las curvas de E/S de referencia para normoyentes. Plack et al. (2004) han sugerido que la curva de E/S mecánica coclear se puede modelar mediante una función que consiste en un primer segmento lineal (pendiente ~ 1 dB/dB) a bajos niveles de entrada, seguido de un segmento compresivo en niveles medios (pendiente < 1 dB/dB), seguido de un segundo segmento lineal a altos niveles de entrada. El límite entre el segmento lineal de bajo nivel y el segmento compresivo se denomina el 'umbral de compresión' (UC), mientras

que el límite entre el segmento compresivo y el segmento lineal de alto nivel se denomina ‘umbral de retorno a la linealidad’ (RLT). Según Plack et al. (2004), una disfunción mecánica coclear desplaza el primer segmento lineal de la curva de E/S de la MB hacia niveles más altos sin cambiar la pendiente de la curva E/S sobre su segmento compresivo. Por lo tanto, es posible calcular HL_{CCE} como el desplazamiento horizontal (en decibelios) del primer segmento lineal de la curva de E/S para cualquier oyente hipoacúsico, con respecto al segmento correspondiente de las curvas de E/S de referencia media para los normoyentes. HL_{CCI} puede estimarse (en decibelios) como la diferencia entre HL_{TOTAL} y HL_{CCE} (Moore y Glasberg, 1997; Plack et al., 2004; Moore, 2007; Jepsen y Dau, 2011; Lopez Poveda y Johannesen, 2012).

Teóricamente, diferentes personas con idéntica pérdida audiométrica pueden sufrir de diferentes grados de disfunción de CCI y CCE. Un objetivo específico de la presente tesis es estimar el grado de HL_{CCI} y HL_{CCE} para oyentes con pérdida auditiva coclear utilizando un enfoque basado en el modelo de Plack et al. (2004).

INFERENCIA DE LAS CURVAS DE ENTRADA/SALIDA COCLEAR EN HUMANOS

En humanos, las curvas de E/S de la MB no se pueden medir directamente, por lo que se han desarrollado una serie de métodos psicoacústicos para inferirlas (Lopez-Poveda y Alves-Pinto, 2008; Lopez-Poveda, Plack, y Meddis, 2003; Nelson, Schroder, y Wojtczak, 2001; Oxenham y Plack, 1997; Plack y Arifianto, 2010; Plack y O’Hanlon, 2003; Plack y Oxenham, 2000; Yasin, Drga, y Plack, 2013). Una de las técnicas más usadas se conoce como el método de la curva de enmascaramiento temporal (CET).

El método CET (Nelson et al., 2001) consiste en medir el nivel sonoro umbral de un tono enmascarador previo, llamado máscara, necesario para enmascarar una sonda tonal fija en función del intervalo de tiempo entre la máscara y la sonda. Una CET es la representación gráfica de los niveles de máscara necesarios para enmascarar una determinada sonda en función de los diferentes intervalos de tiempo entre máscara y sonda. Debido a que el nivel de la sonda es fijo, el nivel requerido de la máscara aumenta con el aumento del

intervalo de tiempo y, por tanto, las CET tienen pendientes positivas. Nelson et al. (2001) argumentaron que la pendiente de cualquier CET depende simultáneamente de *a*) la cantidad de compresión de MB que afecta a la máscara en la región de la cóclea cuya frecuencia característica (FC) es aproximadamente igual a la frecuencia de la sonda, y *b*) la tasa de recuperación del efecto enmascarador interno (post-mecánico o libre de compresión). Suponiendo que la tasa de recuperación post-mecánica es la misma para todas las frecuencias de la máscara, las funciones de E/S de la MB pueden inferirse trazando los niveles de la máscara de una CET de referencia (es decir, la CET para una máscara procesada linealmente por la cóclea) frente a los niveles para cualquier otra frecuencia de máscara, emparejados de acuerdo a los intervalos de separación entre la sonda y la máscara (Nelson et al., 2001).

El método CET se basa en dos suposiciones relativas a la tasa de recuperación del efecto interno enmascarante: a saber, (1) para una frecuencia de sonda dada, esta tasa es independiente de la frecuencia de la máscara; y (2) es independiente de la frecuencia de la sonda. Ambas suposiciones son controvertidas. Wojtczak y Oxenham (2009) cuestionaron la primera suposición, mostrando que la tasa de recuperación post-mecánica es más rápida cuando las frecuencias de la máscara y de la sonda son iguales (condición de igual-frecuencia) que cuando la frecuencia de la máscara es aproximadamente una octava menor que la frecuencia de la sonda (condición de referencia). Dado que los niveles de máscara normalmente son más altos para la referencia que para la condición igual-frecuencia, una explicación alternativa es que la recuperación del enmascaramiento anterógrado depende del nivel sonoro de la máscara y no de su frecuencia. De hecho, una tercera suposición menos explícita del método de CET es que la recuperación de enmascaramiento anterógrado es independiente del nivel sonoro de la máscara. Wojtczak y Oxenham concluyeron que para las personas normoyentes, la primera suposición del método de CET es válida para niveles de máscara por debajo de 83 dB SPL, pero no para niveles superiores.

Stainsby y Moore (2006) cuestionaron la segunda hipótesis del método de CET. Mostraron que para oyentes hipoacúsicos sin otoemisiones de productos de distorsión (OEAPDs), es decir, para oyentes con respuestas cocleares lineales, las CETs son más pendientes para las sondas de frecuencia bajas que para las

de frecuencia alta. Por otro lado, otros autores han proporcionado apoyo experimental para la segunda hipótesis, utilizando otros métodos psicoacústicos que no requieren de una CET de referencia (Lopez-Poveda y Alves-Pinto, 2008; Plack et al., 2008). Lopez-Poveda y Alves-Pinto (2008) argumentaron que *“la ausencia de OEAPDs a bajas frecuencias no es necesariamente indicativa de respuestas cocleares lineales porque es difícil medir las OEAPD a bajas frecuencias debido al ruido fisiológico y ambiental”* (p. 1553). En otras palabras, Lopez-Poveda y Alves-Pinto sugirieron que Stainsby y Moore usaron técnicas OEAPD poco sensibles y, por tanto, que la ausencia de OEAPDs en sus sujetos podría no ser real. De hecho, Stainsby y Moore usaron tonos primarios a un solo nivel de 70 dB SPL, y es conocido que las OEAPD dependen fuertemente de los niveles de los tonos primarios, especialmente a bajas frecuencias. Por lo tanto, parece razonable que las OEAPDs que se muestran como *ausentes* a Stainsby y Moore, podrían haber estado presentes si se hubieran utilizado diferentes niveles de tonos primarios.

Por otro lado, Stainsby y Moore utilizaron un tiempo de medición fijo de 2 segundos para todas las frecuencias, incluso sabiendo que la detección de las OEAPD aumenta al aumentar el tiempo de medición (en promedio, la relación señal/ruido de OEAPDs mejora en 3 dB al duplicar el tiempo de medición). El uso de tiempos de registro cortos puede dificultar la detección de las OEAPDs y más a frecuencias bajas, donde el ruido fisiológico es comparativamente más alto. Por lo tanto, es de suponer que las OEAPDs que se mostraron como ausentes a Stainsby y Moore, podrían haber estado presentes si se hubieran utilizado tiempo de registro más largos. Además de esto, una preocupación adicional sobre el estudio de Stainsby y Moore es que sólo utilizaron tres sujetos.

Otro objetivo específico de la presente tesis es verificar las suposiciones del método de CET utilizando un enfoque similar al de Stainsby y Moore, pero resolviendo sus limitaciones metodológicas en la medida de lo posible.

HIPÓTESIS

La presente tesis tiene por objeto explorar tres hipótesis:

1. Diferentes personas con hipoacusia coclear (neurosensorial) y con umbrales auditivos comparables pueden mostrar diferentes grados de disfunción mecánica coclear.
2. Los supuestos del método psicoacústico de las curvas de enmascaramiento temporal empleado para inferir las curvas de E/S cocleares humanas son razonables.
3. La inteligibilidad de las personas con discapacidad auditiva en entornos ruidosos está correlacionada positivamente con su grado de disfunción mecánica coclear.

OBJETIVOS

El objetivo general de esta tesis es evaluar la importancia de la disfunción mecánica coclear para entender el habla audible en ambientes ruidosos.

Para lograr este objetivo general, se establecieron tres objetivos específicos:

1. Inferir el grado de disfunción mecánica coclear en un gran grupo de personas con hipoacusia neurosensorial, a partir de la comparación de las curvas cocleares E/S inferidas psicoacústicamente con las correspondientes curvas de referencia de personas normoyentes. Específicamente, medir la contribución de HL_{CCE} y HL_{CCI} a la pérdida auditiva de estas personas. Un objetivo secundario relacionado fue investigar la distribución de HL_{CCE} y HL_{CCI} en el rango de frecuencias de 500 a 8000 Hz. Un tercer objetivo relacionado fue investigar la variabilidad de HL_{CCE} y HL_{CCI} entre las personas hipoacúsicas.
2. Validar los supuestos del método de CET para inferir las curvas de E/S cocleares humanas. En particular, verificar la suposición de que la tasa de recuperación post-mecánica del enmascaramiento anterógrado es independiente de la frecuencia del tono de la sonda, así como del nivel de la máscara.
3. Investigar la correlación entre el grado de disfunción mecánica coclear y la inteligibilidad del habla en el ruido para personas hipoacúsicas.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

PARTICIPANTES

En el estudio, participaron 68 personas (43 varones) con pérdida auditiva neurosensorial simétrica. Sus edades oscilaron entre los 25 y los 82 años, con una media de 61 años. Los umbrales audiométricos por vía aérea se midieron utilizando un audiómetro clínico (Interacoustics AD229e) a las frecuencias de 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5 y 8 kHz (ANSI, 1996). Los umbrales por vía ósea se midieron a 0.5, 1, 2, 3 y 4 kHz. Para muchos de los participantes, se midieron, además, los umbrales audiométricos por vía aérea y ósea a las frecuencias de 0.75 y 1.5 kHz. Se consideró que la pérdida auditiva era neurosensorial cuando la timpanometría era normal y la diferencia entre vía aérea y vía ósea era menor o igual a 15 dB en una de las frecuencias medidas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Ética de la Universidad de Salamanca. Los participantes fueron informados y firmaron su consentimiento para participar antes de ser incluidos en el estudio.

UMBRALES DE RECEPCIÓN VERBAL

Los URVs se midieron mediante la prueba de escucha en ruido o '*Hearing-In-Noise Test*' (HINT, Nilsson et al., 1994). Para ello, se presentaron oraciones pronunciadas por un hablante masculino en presencia de un sonido enmascarante. Las frases presentadas fueron las correspondientes a la versión

en castellano del HINT (Huarte, 2008). Se usaron dos máscaras diferentes. Una de ellas, consistía en un ruido gaussiano constante filtrado en frecuencia para tener el espectro promedio a largo plazo del habla (Tabla 2 en Byrne et al., 1994). Nos referiremos a esta máscara como ‘ruido con forma de habla’ (SSN) y a su correspondiente URV como URV_{SSN}. La segunda máscara consistía en dos locutores simultáneos (un varón y una mujer) reproducidos a la inversa. Nos referiremos a esta máscara como ‘máscara de dos hablantes invertida en el tiempo’ (R2TM) y a su correspondiente URV como URV_{R2TM}.

CURVAS DE ENMASCARAMIENTO TEMPORAL: ESTÍMULOS Y PROCEDIMIENTO

Las CETs se midieron utilizando estímulos y procedimientos similares a los utilizados por Lopez-Poveda y Johannesen (2012). Las CET de igual-frecuencia se midieron para las frecuencias de sonda (f_p) de 0.5, 1, 2, 4 y 6 kHz, siendo tanto las máscaras como las sondas sinusoidales. La duración de la máscara fue de 210 ms, incluyendo rampas de encendido y apagado de 5 ms con forma de coseno al cuadrado. La sonda tenía una duración de 10 ms, incluyendo rampas de encendido y apagado de 5 ms con forma de coseno al cuadrado y sin ninguna porción de estado estacionario, excepto para la sonda de 500 Hz, cuya duración fue de 30 ms con rampas de 15 ms y sin ninguna porción de estado estacionario. El nivel sonoro de las sondas se fijó a 10 dB por encima del umbral absoluto individual para la frecuencia de la sonda. Los intervalos de tiempo entre la máscara y la sonda, definidos como el período desde el final de la máscara hasta el inicio de la sonda, oscilaban entre 5 y 100 ms en pasos de 10 ms, con un intervalo adicional de 2 ms. Los niveles umbrales de máscara se midieron siguiendo un procedimiento adaptativo de doble intervalo, doble alternativa, y elección forzosa (Levitt, 1971). Los niveles de la máscara alcanzaron, en ocasiones, el nivel de sonido de salida máximo permitido (105 dB SPL). Si el número de puntos de datos medidos era insuficiente para el ajuste de curvas, se midieron los niveles de máscara para intervalos intermedios adicionales (por ejemplo, 5, 15, 25 ms). En algunos casos, los niveles de máscara fueron atípicamente bajos para un intervalo de tiempo de 100 ms. En estos casos, los niveles de máscara se midieron para intervalos adicionales en el rango de 110-140 ms.

INDICADORES DE LA DISFUNCIÓN MECÁNICA COCLEAR

Se compararon las curvas de E/S coclear para los sujetos hipoacúsicos con las correspondientes curvas de E/S de referencia para los normoyentes, tomadas de estudios previos publicados por nuestro grupo (Lopez-Poveda y Johannesen, 2012) a cinco frecuencias: 0.5, 1, 2, 4 y 6 kHz. A partir de la comparación, se infirieron tres indicadores de disfunción mecánica coclear:

1. Pérdida audiométrica asociada a una pérdida de ganancia mecánica coclear (HL_{CCE}).
2. Pérdida audiométrica asociada a una disfunción de las células ciliadas internas (HL_{CCI}).
3. Exponente de compresión de la membrana basilar (ECMB).

Siguiendo el razonamiento de Moore y Glasberg (1997), supusimos que la pérdida auditiva total se puede dividir en dos aportaciones: una relativa a la reducción de la ganancia mecánica coclear, debida a la disfunción de las CCEs, y otro componente que, por conveniencia, supondremos debido a procesos ineficientes de las células ciliadas internas (CCI), o disfunción de CCIs:

$$HL_{TOTAL} = HL_{CCE} + HL_{CCI}, \quad (1)$$

Donde HL_{TOTAL} , HL_{CCE} y HL_{CCI} están medidos en decibelios. En adelante, nos referiremos a HL_{CCE} y HL_{CCI} como ‘pérdida de CCEs’ y ‘pérdida de CCIs’, respectivamente, y deben interpretarse como la contribución funcional de la disfunción de ambos tipos de células a la pérdida auditiva (en dB) en lugar de como lesiones anatómicas o recuentos celulares reducidos.

OTOEMISIONES ACÚSTICAS DE PRODUCTOS DE DISTORSIÓN

Se presentaron pares de tonos puros primarios con frecuencias (f_1, f_2) y sus niveles correspondientes (L_1, L_2) y se registró el nivel de la componente de frecuencia $2f_1 - f_2$ de la emisión otoacústica en el conducto auditivo, que fue considerado como el nivel de la OEAPD. Se midieron OEAPDs para f_2 de 0.5, 1, 2 y 4 kHz y para valores de L_2 de 35 a 70 dB SPL, en pasos de 5 dB (4 frecuencias \times 8 niveles = 32 condiciones). Para cada frecuencia f_2, f_1 se fijó igual a $f_2/1.2$. Primeramente se realizó un intento para ajustar L_1 de forma individualizada

para maximizar los niveles de OEAPD. Para los valores de L_2 de 50 y 65 dB SPL, buscamos empíricamente el valor de L_1 que maximizara el nivel de OEAPDs, si lo hubiera. Cuando se encontró ese par de valores de L_1 , los valores de L_1 para el resto de niveles de L_2 se obtuvieron usando una regresión lineal. Cuando no se encontraron los valores individuales óptimos de L_1 , el nivel L_1 se determinó siguiendo la regla de Neely, Johnson y Gorga (2005), ya que se ha confirmado que ésta es la regla más apropiada para maximizar los niveles de OEAPDs en promedio (véase la Figura 7 en Lopez-Poveda y Johannesen, 2009).

ESTÍMULOS Y APARATOS

Para todas las medidas psicoacústicas, los estímulos fueron generados digitalmente (medidas de CET) o almacenados como archivos digitales (medidas de URVs) con una frecuencia de muestreo de 44100 Hz. Se transformaron de formato digital a analógico utilizando una tarjeta de sonido RME Fireface 400 con una resolución de 24 bits y se reprodujeron a través de unos auriculares Sennheiser HD-580. Durante la realización de los experimentos, los sujetos se sentaron en una cabina sono-amortiguada de doble muro.

Los niveles de presión sonora (SPL) se calibraron colocando los auriculares en un maniquí KEMAR equipado con un oído artificial Zwislocki DB-100 conectado a un medidor de nivel sonoro (Bruel y Kjaer, tipo 2238). La calibración se realizó solamente a 1 kHz, y la sensibilidad obtenida se usó en todas las demás frecuencias.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ESTIMACIONES DE LA CONTRIBUCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE CÉLULAS CILIADAS INTERNAS Y EXTERNAS A LA PÉRDIDA AUDIOMÉTRICA

Un objetivo de la presente tesis es evaluar hasta qué punto la pérdida audiométrica se debe a una reducción en la ganancia mecánica coclear (es decir, a una disfunción de CCEs) y/o a un componente adicional, denominado aquí disfunción de CCI. Un segundo objetivo es investigar la distribución de frecuencias de las dos contribuciones potenciales. Un tercer objetivo es investigar el grado de variabilidad de las dos contribuciones entre los oyentes. Nuestro enfoque se basó en el análisis de las curvas de E/S coclear inferidas conductualmente, propuestas por Lopez-Poveda y Johannesen (2012).

Con respecto a los objetivos primero y segundo, los resultados basados en el análisis del subconjunto de curvas de E/S con un UC sugieren que, en promedio, la disfunción de CCI y CCE contribuye un 30-40 y 60-70% a la pérdida audiométrica, respectivamente, y que estos porcentajes se mantienen aproximadamente constantes a lo largo del rango de frecuencias entre 500 Hz y 6 kHz (**Figura 6**). Con respecto al tercer objetivo, los resultados sugieren que la proporción de la pérdida audiométrica atribuida a la pérdida de ganancia coclear puede variar ampliamente entre los hipoacúsicos con pérdidas auditivas similares, sin un patrón de frecuencia claro (**Figura 8**). Los casos para los cuales los umbrales audiométricos podían explicarse exclusivamente en términos de una disfunción de CCI o en términos de pérdida de ganancia coclear (puntos en la región diagonal de la **Figura 7**) fueron comparativamente más numerosos a bajas que a altas frecuencias (**Tabla 4**). Sin embargo, la gran

mayoría de los casos eran consistentes con la disfunción mixta CCE/CCI, incluso aunque en algunos de estos casos era improbable que la pérdida de ganancia coclear contribuyera a la pérdida audiométrica (**Tabla 4**). La pérdida de ganancia coclear total (es decir, curvas lineales de E/S), ocurrió más frecuentemente en frecuencias altas que en frecuencias bajas (**Tabla 4**).

POTENCIALES FUENTES DE SESGO METODOLÓGICO

Sobre la precisión del método CET para la estimación de curvas de E/S

Al inferir las curvas de E/S de las CETs, se ha supuesto que la tasa post-mecánica de recuperación de enmascaramiento anterógrado es independiente de la frecuencia y el nivel de la máscara (Nelson et al., 2001). Sin embargo, existe evidencia de que para los normoyentes la tasa de recuperación es dos veces más rápida para niveles de máscara por debajo de 83 dB SPL que para niveles más altos (Wojtczak y Oxenham, 2009). Este efecto de nivel, sin embargo, no ocurre para los oyentes hipoacúsicos (Wojtczak y Oxenham, 2010). Existe también evidencia de que la tasa de recuperación podría ser más lenta para frecuencias de sonda bajas (≤ 1 kHz) que altas (Stainsby y Moore, 2006), aunque esta evidencia es polémica (Lopez-Poveda y Alves-Pinto, 2008). Lopez-Poveda y Johannesen (2012) discutieron que si estas suposiciones no se mantenían, las curvas de E/S con un UC conducirían a una mayor HL_{CCI} y una menor HL_{CCE} . En el contexto actual, esto significa que si las suposiciones no eran válidas, la contribución de HL_{CCI} a la pérdida auditiva total podría ser mayor que la indicada en la **Figura 6**.

Sin embargo, según el presente análisis de CETs para los oyentes hipoacúsicos con respuestas de la MB presumiblemente lineales (**Capítulo 4**), podemos concluir que la recuperación del enmascaramiento es independiente de la frecuencia de la sonda y del nivel de máscara, por lo que es razonable utilizar un CET para una alta frecuencia de sonda y una máscara de baja frecuencia como una referencia lineal para inferir la compresión coclear en frecuencias más bajas. En otras palabras, los resultados del presente análisis apoyan las estimaciones de la disfunción mecánica coclear.

Ambigüedad de las curvas de E/S lineales

Se ha supuesto que las curvas de E/S lineales son indicativas de una pérdida total de ganancia coclear. Esta suposición puede ser inexacta en algunas situaciones. Suponiendo que las curvas de E/S cocleares se vuelven lineales a niveles de entrada altos (algo todavía controvertido, Robles y Ruggero, 2001, pág. 1308-1309), para los casos con una disfunción significativa de las CCI, la respuesta coclear mecánica en el umbral de detección de sonda podría ser tan grande con respecto a los normoyentes, que sólo podría ser medido el segmento lineal de alto nivel de la curva E/S (por ejemplo, la Figura 1D de Lopez-Poveda y Johannesen, 2012). Por lo tanto, las curvas lineales de E/S a altos niveles de entrada pueden indicar dos cosas diferentes: la pérdida total de ganancia coclear o la disfunción significativa de las CCIs. No es posible distinguir entre estos dos casos. Por lo tanto, algunos de los casos clasificados como 'pérdida total de ganancia coclear' (o disfunción total de CCEs) pueden en realidad ser debidos a una disfunción significativa de CCIs.

Ganancia coclear para normoyentes y pérdida total de CCEs

Las curvas de E/S lineales se consideraron indicativas de pérdida total de ganancia coclear (**Figura 4** y **Figura 5**). Para estos casos, se estableció HL_{CCE} igual a la ganancia coclear media para un grupo de normoyentes. Si esto hubiera sido inexacto, podría haber afectado las estimaciones de HL_{CCE} (es decir, el número y la posición de cruces azules en la **Figura 7**). La ganancia para el grupo de normoyentes se calculó como se describe en el **Capítulo 3** (sección 'Análisis de curvas de E/S y taxonomía') y se podría argumentar que este método subestimó la ganancia para aquellas curvas de E/S de normoyentes con UC o RLT ausentes, es decir, para curvas de E/S que todavía eran compresivas a los niveles de entrada más bajos o más altos en la curva de E/S. Sin embargo, los valores de ganancia de normoyentes en altas frecuencias fueron comparables a los inferidos por otros autores usando diferentes métodos psicoacústicos, así como a los obtenidos de los registros directos de la MB. Por ejemplo, a 4 kHz, la ganancia media fue de 42.7 dB, por lo tanto comparable al valor (43.5 dB) que reportaron Plack et al. (2004). La ganancia empleada aquí como referencia para normoyentes también es comparable con el valor de 35 dB a 6 kHz que se obtendría de las curvas de E/S de la Figura 2 de Oxenham y Plack (1997) que se inferieron usando un método psicoacústico

diferente conocido como crecimiento enmascaramiento anterógrado. Además, los valores de ganancia de normoyentes a 4 kHz se encuentran dentro del rango de valores sugerido por las mediciones directas de la MB (rango = 19-62 dB, mediana = 40 dB, media = 38 dB, tabla 1 de Robles y Ruggero, 2001). En conjunto, esto sugiere que los valores actuales de ganancia a alta frecuencia fueron razonables para normoyentes.

El registro directo de la MB en animales sugiere que la ganancia coclear es menor para las regiones apicales que para las basales, aunque es posible que la diferencia se deba parcialmente al daño de la mecánica coclear apical durante las mediciones experimentales. Por ejemplo, el cambio de la sensibilidad de la MB de la chinchilla para la frecuencia característica entre niveles de entrada bajos y altos es de 10-20 dB a 500-800 Hz frente a 50 dB a 8-9 kHz (Tablas 2, 3 en Robles y Ruggero, 2001). Informes psicoacústicos previos en los seres humanos utilizando otros métodos y suposiciones también sugieren menos ganancia a bajas frecuencias, pero no proporcionan estimaciones cuantitativas (Plack et al., 2008). Las estimaciones de ganancia para el presente grupo de normoyentes fueron de 35.2 dB a 500 Hz y 42.7 dB a 4 kHz. La tendencia de la frecuencia en los resultados actuales es, pues, cualitativamente coherente con las observaciones directas de la MB, y las diferencias cuantitativas podrían deberse a diferencias en los mapas tonotópicos cocleares entre especies. Sin embargo, si la velocidad de recuperación post-mecánica del enmascaramiento anterógrado fuese después de todo más rápida a frecuencias más bajas, entonces la ganancia coclear sería menor que la reportada en este documento y el patrón de resultados sería más consistente con los datos de los animales.

En resumen, los valores de ganancia de normoyentes usados para cuantificar la HL_{LCE} para casos de pérdida total de CCE (curvas lineales de E/S) parecen razonables a altas frecuencias, pero son menos seguros en frecuencias bajas.

Cabe destacar que la ganancia en normoyentes aumentó de 35.2 dB a 500 Hz a 43.5 dB a 1 kHz (t -test, $p = 0.014$, muestras no apareadas e igualdad de varianza) y la ganancia se mantuvo constante a frecuencias más altas (42.7 dB a 4 KHz). Este patrón difiere ligeramente de lo reportado por Johannesen y Lopez-Poveda (2008), de donde se tomaron algunos de los datos actuales de normoyentes. De hecho, en ese estudio, la ganancia aumentó gradualmente con frecuencia de 37 dB a 500 Hz a 55 dB a 4 kHz (véase su Figura 11A). Esta

discrepancia se debe, casi con seguridad, a diferencias metodológicas entre los dos estudios. En primer lugar, los dos estudios utilizaron definiciones de ganancia diferentes; Johannesen y Lopez-Poveda (2008) calcularon la ganancia como la diferencia entre el RLT y el UC. En segundo lugar, los datos de normoyentes actuales combinaron datos de los 10 participantes que participaron en el estudio de Johannesen y Lopez-Poveda (2008), además de datos para cinco participantes más de Lopez-Poveda y Johannesen (2009). Este último estudio aportó datos a 0.5 y 1 kHz. En tercer lugar, Johannesen y Lopez-Poveda (2008) ajustaron sus curvas de E/S a un polinomio de tercer orden, que 'fuerza' un RLT cuando existe UC, ya que las pendientes del polinomio de tercer orden son idénticas por debajo y por encima de su punto de inflexión. De hecho, un menor número de curvas de E/S del estudio de Johannesen y Lopez-Poveda (2008) mantuvieron el RLT cuando fueron re-analizados usando nuevo el enfoque de ajuste.

La influencia de la pérdida auditiva conductiva sobre los resultados

Se permitió tuvieran una diferencia entre umbrales audiométricos por vía aérea y vía ósea de hasta ≤ 15 dB a una frecuencia y/o ≤ 10 dB en cualquier otra frecuencia. Las pequeñas pérdidas conductivas podrían haber aumentado el umbral absoluto para la sonda empleada para medir las CETs y, por lo tanto, los niveles de las máscaras correspondientes en una cantidad igual a la pérdida conductiva en las frecuencias correspondientes. La influencia en la curva de E/S inferida sería de, un desplazamiento vertical ascendente de la curva E/S igual a la pérdida conductiva en la frecuencia de la sonda de la referencia lineal, y de un desplazamiento horizontal hacia la derecha igual a la pérdida conductiva a la frecuencia de la máscara en la condición en frecuencia. El UC sólo se vería afectado por el desplazamiento horizontal. Por lo tanto, la pérdida conductiva a la frecuencia en particular podría conducir a una sobreestimación de HL_{CCE} a esa frecuencia. La correlación de Pearson entre HL_{CCE} y la diferencia aérea-ósea fue significativa sólo a 1 kHz e indicó disminución de HL_{CCE} al aumentar la diferencia aérea-ósea. La dirección del efecto fue por lo tanto opuesta al presunto efecto de la pérdida auditiva conductiva en HL_{CCE} y por lo tanto concluimos que la pérdida conductiva es poco probable que afectara las estimaciones HL_{CCE} de la **Figura 6**.

La influencia potencial de las regiones cocleares ‘muertas’ en los resultados

Una ‘región muerta’ es “una zona de la cóclea en la que las CCI y/o las neuronas están funcionando tan mal que un tono que produce vibración máxima de la MB en esa región se detecta a través de una región adyacente donde las CCI y/o neuronas funcionan más eficientemente” (p. 272 en Moore, 2007). En principio, las regiones muertas podrían afectar a las medidas de las CET ya que la sonda presentada en una región muerta se detectaría en un lugar coclear más alejado del lugar de la sonda: por ejemplo, en un lugar donde la máscara de la CET de la condición en frecuencia podría estar sujeto a un régimen de compresión diferente al del lugar normal de la sonda. Por ejemplo, si la región coclear de 4 kHz estuviera muerta, una sonda de 4 kHz podría estar detectándose con la región coclear de 2 kHz, en la que una máscara de 1.6 kHz, que se consideraría típicamente como una condición de referencia lineal, estaría, en realidad, sujeta a compresión.

Las regiones muertas ocurren casi siempre para pérdidas auditivas por encima de los 60 dB HL (Tabla 1 en Vinay y Moore, 2007). Los participantes del presente estudio fueron seleccionados para tener pérdidas auditivas menores de 80 dB HL para poder medir CETs en el mayor rango de frecuencias posible (**Figura 1**). A pesar de ello, no se pudieron medir CETs para las pérdidas más altas. Del total de 325 curvas de E/S medidas, el número que pueden haber sido afectadas por regiones muertas se puede estimar a partir de los datos de la Tabla 1 de Vinay y Moore (2007) (tenga en cuenta que Vinay y Moore sólo proporcionan datos para 4 kHz y aquí hemos supuesto que la incidencia de las regiones muertas es idéntica a 4 y 6 kHz). Nuestro análisis reveló que la incidencia esperada de las regiones muertas fue de una, dos y dos a las frecuencias de sonda de 2, 4 y 6 kHz, respectivamente. Estos números son tan bajos que es poco probable que hayan sesgado las estimaciones de HL_{CCE} y HL_{CCI} .

COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

Basado en nuestro análisis de las curvas de E/S con UC, hemos demostrado que HL_{CCE} es en promedio 60-70% de HL_{TOTAL} en el rango de frecuencia de 0.5 a 6 kHz. Este número es más o menos consistente con el reportado por estudios

anteriores para rangos de frecuencia más restringidos, principalmente a 4 kHz (Plack et al., 2004; Lopez-Poveda y Johannesen, 2012). Sin embargo, es ligeramente inferior al valor del 80-90% mostrado en otros estudios basados en modelos de sonoridad (Moore y Glasberg, 1997). Jürgens et al. (2011) mostraron que los dos enfoques (modelo de sonoridad y CETs) deben proporcionar resultados similares. Por lo tanto, la razón de esta diferencia es todavía incierta.

También hemos demostrado que aunque el porcentaje de casos para los cuales HL_{CCI} es igual a HL_{TOTAL} o el porcentaje de casos para los cuales $HL_{CCE} \sim HL_{TOTAL}$ (el porcentaje de disfunción 'pura' de CCE) son pequeños; además, estos porcentajes son mayores para frecuencias ≤ 1 kHz y disminuyen al aumentar la frecuencia (**Tabla 4**). Hasta donde sabemos, estas tendencias no se han mostrado explícitamente antes, posiblemente debido al menor tamaño de muestra usado en anteriores estudios. Aun así, hay precedentes. De hecho, Moore y Glasberg (1997) estimaron HL_{CCI} usando un modelo de crecimiento de sonoridad y encontraron que aumentaba al disminuir la frecuencia. Asimismo, Jepsen y Dau (2011) reportaron un HL_{CCI} mayor a frecuencias más bajas para algunos sujetos, aunque sus resultados promedio seguían siendo consistentes con la noción común de que el déficit funcional más típico es la pérdida de ganancia mecánica en la base coclear.

Una distinción importante entre los análisis llevados a cabo en el presente estudio y los anteriores es que aquí HL_{CCI} y HL_{CCE} no se han considerado siempre como contribuciones aditivas mutuamente excluyentes a HL_{TOTAL} . Por contra, se ha contemplado la posibilidad de que la Ecuación (1) no sea válida para casos en los que la disfunción de CCI es tan significativa que hace imposible medir un UC. En estos casos, supusimos que HL_{TOTAL} se puede explicar plenamente en términos de HL_{CCI} , aunque todavía es posible que exista una pérdida de ganancia coclear concurrente (véase la parte inferior de la **Figura 7**).

SOBRE LA VALIDEZ DEL MÉTODO DE LAS CET PARA INFERIR LAS CURVAS DE E/S COCLEAR

Un segundo objetivo de la presente tesis fue verificar los supuestos del método psicoacústico de las CET para inferir las curvas de E/S mecánicas cocleares en humanos. Para lograr este objetivo, hemos investigado la velocidad (o tasa) de recuperación de enmascaramiento anterógrado en un subconjunto de ocho oyentes hipoacúsicos cuidadosamente seleccionados en los que sus OEAPDs estuvieran ausentes o casi ausentes sobre un rango de L_2 entre 35 y 70 dB SPL y sobre un rango de f_2 entre 500 y 4000 Hz (**Tabla 5**). Los principales hallazgos fueron:

1. En la mayoría de los casos, la velocidad de recuperación de enmascaramiento anterógrado fue constante a través de frecuencias y niveles; Sin embargo, en algunos casos, la recuperación del enmascaramiento anterógrado disminuyó al aumentar la frecuencia y al aumentar del nivel (**Figura 11** y **Figura 12**).
2. Para aquellos casos en los que la velocidad de recuperación de enmascaramiento anterógrado disminuyó con el aumento de la frecuencia, la recuperación de enmascaramiento anterógrado también disminuyó con el aumento del nivel (**Figura 13**).
3. En promedio, sin embargo, la velocidad de recuperación de enmascaramiento no cambió significativamente en el rango de frecuencias de sonda (500-6000 Hz) o niveles (70-100 dB SPL) probado.
4. Para algunos individuos, la velocidad de recuperación del enmascaramiento medido con una sonda fija de alta frecuencia fue más lenta para las máscaras de baja frecuencia en las CET fuera de frecuencia que para las máscaras de igual-frecuencia, mientras que para otros la recuperación de enmascaramiento fue comparable para las máscaras de igual-frecuencia y fuera de frecuencia (**Figura 15**).
5. En promedio, sin embargo, la velocidad de recuperación del enmascaramiento anterógrado no fue significativamente diferente para ambos tipos de máscaras (igual-frecuencia y fuera de frecuencia).

LIMITACIONES DE LOS PRESENTES DATOS

Suponiendo que la ausencia de OEAPDs para niveles $L_2 < 70$ dB SPL indica que la respuesta coclear es lineal, los presentes resultados sugieren que la velocidad de recuperación del enmascaramiento anterógrado es independiente de la frecuencia y del nivel sonoro en promedio y para una mayoría de individuos, pero no para todos y cada uno de los individuos. Sin embargo, se podría argumentar que la ausencia de OEAPDs por debajo de 70 dB SPL no implica necesariamente respuestas lineales a los niveles más altos involucrados en las CETs actuales (70-100 dB SPL, **Figura 10**). En otras palabras, se podría argumentar que las CETs actuales podrían estar afectadas por la compresión. No pudimos descartar esta posibilidad experimentalmente porque la distorsión generada por nuestro sistema de medición de OEAPD era demasiado alta a niveles $L_2 > 70$ dB SPL como para evaluar de forma fiable la presencia o ausencia de OEAPDs generadas por la cóclea en esos niveles. En los primates, sin embargo, la ganancia coclear, definida como la sensibilidad coclear en la FC pre-mortem menos la post-mortem, es de aproximadamente 40 dB a 6.5 a 8 kHz (véase la Tabla 1 de Robles y Ruggero, 2001). El subconjunto de participantes utilizado para verificar las suposiciones del método de CET tenía pérdidas de audición de al menos 40 dB y normalmente mayor en todas las frecuencias testadas (**Figura 11** y **Figura 12**). Por lo tanto, es razonable suponer que las respuestas cocleares fueron lineales para la mayoría de los participantes y para la mayoría de las condiciones.

Por otro lado, cualquier compresión residual produciría CETs anormalmente abruptas (Nelson et al., 2001). La **Figura 17** muestra un histograma de las pendientes de las CETs de la condición de igual-frecuencia para el subconjunto de participantes sin EAOPDs. La figura sugiere claramente dos grupos de CETs: un grupo normalmente distribuido con pendientes ≤ 0.35 dB/ms y un grupo con pendientes más altas. Es tentador especular que el primer grupo (con pendientes menos pronunciadas) corresponde posiblemente a CETs no afectadas por compresión coclear, mientras que el segundo grupo (con pendientes más pronunciadas) corresponde a las CETs que podrían estar afectadas por la compresión residual. Este último grupo incluye las CETs más pronunciadas para los participantes S054, S116 y S121. Estos tres participantes tenían audiogramas con mucha pendiente; esto decir, mayor pérdida en altas

frecuencias que en las bajas (véanse los paneles a la izquierda de la **Figura 11** y **Figura 12**). Casualmente, S054 y S121 son dos de los tres casos para los cuales las pendientes de las CET disminuyeron al aumentar la frecuencia (S012, S054, y S121). Si los datos actuales se reanalizaran omitiendo las pendientes >0.35 dB/ms, sólo quedaría un caso (S012) para el que la pendiente de las CET seguiría cambiando con la frecuencia o el nivel. Para todos los demás casos, la pendiente de las CET sería aproximadamente constante a lo largo de la frecuencia y del nivel. Por lo tanto, es tentador concluir que la pendiente de las CETs disminuyó al aumentar la frecuencia o el nivel sonoro de algunos de los participantes porque estos participantes tenían compresión residual y que, en ausencia de compresión, la velocidad de recuperación del enmascaramiento anterógrado sería constante para todas las frecuencias y niveles sonoros.

Hemos supuesto que las pendientes de las CETs dependen simultáneamente de compresión de la MB y de la tasa de recuperación del efecto 'interno' de la máscara (es decir, del efecto post-MB) (Nelson et al., 2001). Estudios fisiológicos, psicofísicos y de simulación recientes, han mostrado o sugerido fuentes de no linealidad post-MB. Por ejemplo, se ha demostrado que la vibración de la lámina reticular muestra más compresión que la vibración correspondiente de la MB (Chen et al., 2011), lo que indica que el movimiento de la célula ciliada interna (CCI) no está directamente acoplado al movimiento MB como se suele pensar (Guinan, 2012). Además, Lopez-Poveda et al. (2005) observaron que las pendientes de las CETs de referencia son más bajas para algunas personas hipoacúsicas que para las normoyentes y argumentaron que esto podría deberse a la compresión inespecífica de frecuencia en las CCIs que está presente en los normoyentes pero reducida o ausente en los oyentes hipoacúsicos. Esta idea de que las no linealidades de las CCIs podrían estar incrementando la pendiente de las CET ha sido avalada posteriormente por simulaciones de modelos de potenciales de CCI (Lopez-Poveda y Eustaquio-Martin, 2006) y por otros estudios psicoacústicos (Plack y Arifianto, 2010). Esta evidencia sugiere que, además de la compresión de MB, la pendiente de una CET también puede verse afectada (acentuada) por la compresión añadida por la lámina reticular o la CCI. En el presente contexto, esto implica que incluso si las presentes CETs no se vieron afectadas por la compresión de la MB, todavía podrían verse afectadas por la compresión post-MB. En ese caso, el

presente análisis seguiría siendo correcto si la compresión post-MB fuese comparable en todas las condiciones mostradas aquí, algo incierto.

Por supuesto, el método de las CETs fue específicamente diseñado para inferir compresión en la MB. Debido a que consiste en la comparación de las pendientes de dos CET medidas con diferentes frecuencias y que no hay evidencia (que sepamos) de que la compresión post-MB sea diferente para diferentes frecuencia, cualquier efecto de una posible compresión post-MB sobre las CETs sería cancelado en la comparación y, por lo tanto, el método CET todavía resultaría útil al propósito para el que fue diseñado.

RELACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

Utilizando un enfoque similar al aquí empleado, Stainsby y Moore (2006) concluyeron que la velocidad de recuperación del enmascaramiento anterógrado disminuye al aumentar la frecuencia. El presente estudio utiliza una muestra de sujetos más grande ($N=8$ frente a $N=3$), seleccionados con criterios más rigurosos de OEAPD y un análisis diferente. Los resultados de nuestro análisis sugieren que la tendencia reportada por Stainsby y Moore podría deberse a que, al contrario de lo que supusieron y a pesar de sus esfuerzos, sus participantes sí tenían compresión residual a bajas frecuencias.

IMPLICACIONES DE ESTIMAR LA COMPRESIÓN A PARTIR DE CETs

Al inferir la compresión coclear periférica a partir de las CETs, hemos supuesto que la tasa post-mecánica (es decir, 'libre de compresión') de la recuperación del efecto enmascarador es independiente de la frecuencia de la sonda y del nivel de la máscara (Lopez-Poveda et al., 2003; Nelson et al., 2001). En promedio, los presentes datos apoyan estos supuestos. Esto no quiere decir, sin embargo, que los supuestos se cumplan en todos y cada uno de los individuos. Los efectos eferentes pueden afectar a la recuperación del enmascaramiento anterógrado tanto en las personas normoyentes como en las hipoacúsicas con función residual de las CCEs (Jennings, Strickland y Heinz, 2009; Wojtczak y Oxenham, 2010; Yasin et al., 2013). Por lo tanto, que la recuperación post-mecánica del enmascaramiento anterógrado sea independiente de la frecuencia y del nivel para personas sin compresión coclear mecánica no implica que las estimaciones de compresión inferidas con el método CET estándar sean

exactas. Wojtczak y Oxenham (2009) demostraron que para personas normoyentes, la recuperación del enmascaramiento anterógrado es más lenta para niveles por encima de 83 dB SPL. Es decir, Wojtczak y Oxenham mostraron que el método de CET puede sobreestimar la compresión aproximadamente en un factor de dos cuando las CETs de referencia contienen niveles por encima de 83 dB SPL (es decir, en esos casos, el exponente de compresión real podría ser la mitad del valor inferido). Wojtczak y Oxenham argumentaron que esto era posiblemente debido a que las máscaras activan el MEMR.

Los presentes resultados sugieren que algo similar puede ocurrir también para las personas hipoacúsicas. Las CETs de referencia tenían pendientes menos pronunciadas que las CETs de en frecuencia medidas con la misma frecuencia de sonda (**Figura 15**). Una explicación de este resultado podría ser que, a pesar de nuestras precauciones, el subconjunto de participantes utilizados en nuestro análisis todavía tenía compresión residual en frecuencias altas a pesar de nuestros esfuerzos para utilizar participantes con respuestas cocleares lineales. Por otro lado, las CETs de referencia para los participantes siempre implicaron valores superiores a entre 90 y 95 dB SPL, que son comparables con los umbrales de activación de MEMR de los participantes (véase la **Tabla 2**). De hecho, el umbral de activación real del MEMR puede ser de entre 8 y 14 dB más bajo que el estimado con métodos clínicos similares a los empleados aquí (Feeney, Keefe y Marryott, 2003; Neumann, Uppenkamp y Kollmeier, 1996). El MEMR puede ser provocado por sonidos con una duración de 116 ms (Keefe, Fitzpatrick, Liu, Sanford, y Gorga, 2010), que es aproximadamente la mitad de la duración de las máscaras empleadas para medir las CETs. El MEMR dificulta la transmisión de frecuencias entre 300 y 1000 Hz y no tiene un efecto significativo en la transmisión de frecuencias superiores a 2000 Hz, pero facilita la transmisión de frecuencias entre 1000 y 2000 Hz. Las máscaras usadas para medir las CETs de referencia eran suficientemente largas como para activar el MEMR durante el transcurso del enmascaramiento y el rango de frecuencias (800-2000 Hz) se encontraba dentro del rango del efecto facilitador de MEMR. Por lo tanto, es concebible que el MEMR facilite la transmisión de la máscara de la condición de referencia, reduciendo de este modo el nivel de la máscara en el umbral de enmascaramiento de la sonda. El MEMR tendría un efecto mucho menor para las correspondientes CETs de

igual-frecuencia porque las frecuencias de la máscara implicadas eran mayores que 2000 kHz, donde el efecto MEMR es insignificante. Por lo tanto, una explicación alternativa para las pendientes más planas de las CETs de referencia podría ser que la recuperación del enmascaramiento anterógrado depende del nivel del enmascarador posiblemente debido a la activación del MEMR. Si esta última explicación fuera correcta, los datos de la **Figura 15** indicarían que la compresión deducida de comparar las pendientes de las CETs de igual-frecuencia y de referencia podría parecer el doble de la compresión real para aquellos oyentes hipoacúsicos cuyas CETs de referencia impliquen niveles de máscara por encima del umbral individual de activación del MEMR.

LA INFLUENCIA DE LA DISFUNCIÓN MECÁNICA COCLEAR EN LA INTELIGIBILIDAD DEL HABLA EN RUIDO

El objetivo principal de la presente tesis fue evaluar la importancia relativa de la disfunción mecánica coclear sobre la capacidad de los oyentes hipoacúsicos para entender el habla (supraliminar o amplificada) en dos ruidos de fondo diferentes SSN (URV_{SSN}) y R2TM (URV_{R2TM}). En relación con este objetivo, los principales resultados encontrados fueron:

1. Para la presente muestra de oyentes hipoacúsicos, la edad, el audiométrico de tonos puros (UATPs) y la compresión coclear residual (cuantificado por el exponente de compresión de la MB, o ECMB) prácticamente no se correlacionaron entre sí (**Tabla 7**) y, sin embargo, fueron predictores significativos de URVs en entornos ruidosos (**Tabla 8**).
2. El ECMB fue el predictor más importante del URV_{SSN} , mientras que el UATPs fue el predictor más importante de URV_{R2TM} (**Figura 16** y **Tabla 8**).
3. La pérdida de ganancia mecánica coclear (HL_{CCE}) se correlacionó con URV_{SSN} y URV_{R2TM} (**Tabla 7**), pero no mejoró los modelos de Regresión Lineal Múltiple (MLR) del URV_{SSN} o del URV_{R2TM} una vez que los predictores anteriormente mencionados se incluyeron en los modelos.
4. La edad también fue un predictor significativo de URV_{SSN} y URV_{R2TM} , y fue prácticamente independiente de ECMB (**Tabla 7**).

La ausencia de una correlación entre la edad y el UATP en la presente muestra de oyentes hipoacúsicos fue sorprendente, dada la conocida relación entre esas dos variables (revisado por Gordon-Salant, Frisina, Popper, y Fay, 2010). Una posible explicación es que exigimos que los participantes fueran candidatos a audífonos (requisito necesario para un aspecto del estudio no reportado aquí) y que, a la vez, tuvieran pérdidas auditivas de leve a moderada en el rango de frecuencia de 0.5 a 6 kHz, algo necesario para inferir la HL_{CCE} utilizando métodos psicoacústicos de enmascaramiento. Por lo tanto, es posible que sus pérdidas auditivas abarcasen un rango más estrecho de lo que se observaría en nuestra misma franja de edad en una muestra verdaderamente aleatoria.

El hallazgo de que el UATP y el ECMB se correlacionaran con la inteligibilidad del habla en el ruido era esperable (**Tabla 7**). Sin embargo, un aspecto significativo, aunque incidental, de nuestros datos es que estos factores no estaban correlacionados o apenas correlacionaban entre sí (**Tabla 7**) y, sin embargo, todos ellos afectaron a la inteligibilidad en diferente proporción para los dos tipos de ruidos enmascaradores (**Tabla 8**).

De los dos indicadores utilizados para caracterizar la disfunción mecánica coclear, la pérdida de ganancia coclear (HL_{CCE}) se correlacionó con la inteligibilidad del habla en los dos tipos de ruido empleados (SSN y R2TM), mientras que la compresión residual (ECMB) se correlacionó sólo con la inteligibilidad del habla en SSN. Los dos indicadores (HL_{CCE} y ECMB) se correlacionaron entre sí (**Tabla 7**). Sin embargo, HL_{CCE} no se mantuvo como predictor significativo de inteligibilidad para ninguno de los dos ruidos cuando se incluyeron otras variables en el modelo estadístico de regresión lineal múltiple. Por otro lado, el ECMB fue el predictor más significativo de inteligibilidad en ruido SSN (**Tabla 8**). Ciertamente, nuestras estimaciones de HL_{CCE} y ECMB son indirectas y se basan en numerosos supuestos. Sin embargo, suponiendo que estas estimaciones son razonables, los presentes hallazgos sugieren que la pérdida de ganancia mecánica coclear (HL_{CCE}) y la compresión residual (ECMB) no son predictores equivalentes del impacto de la disfunción mecánica coclear en la inteligibilidad en SSN. Nuestros hallazgos sugieren, además, que la compresión residual podría ser más significativa que la pérdida de ganancia coclear, tal vez porque el impacto de HL_{CCE} sobre la inteligibilidad

puede compensarse con amplificación lineal mientras que el impacto de ECMB puede que no lo sea.

Nuestro hallazgo sobre la importancia de la compresión coclear para la inteligibilidad en SSN parece inconsistente con los resultados de otros estudios. Por ejemplo, Noordhoek, Houtgast y Festen (2001) encontraron poca influencia de la compresión residual sobre la inteligibilidad del habla de banda estrecha centrada en 1 kHz. Asimismo, Summers, Makashay, Theodoroff y Leek (2013) mostraron que la compresión no estaba claramente asociada con la comprensión del habla intensa (a un nivel fijo de 92 dB SPL) en ruido estacionario. Esta inconsistencia puede deberse, al menos en parte, a las diferencias metodológicas entre los estudios. En primer lugar, Summers et al. evaluaron la inteligibilidad utilizando el porcentaje de frases reconocidas correctamente para una RSR fija en lugar del URV (en dB RSR). En segundo lugar, y quizás lo más importante, aunque Summers et al. infirieron la compresión a partir de las CETs, como hicimos nosotros, no adoptaron precauciones importantes para inferir la compresión con exactitud mediante el método de las CETs. Como se explica en la Introducción, el método de las CETs se basa en la suposición de que la compresión coclear se puede deducir comparando las pendientes de las CETs que no están afectadas por compresión (referencias lineales) con las de las CETs afectadas por compresión. Summers et al. utilizaron diferentes CETs de referencia lineal para diferentes frecuencias de sonda y sus referencias lineales fueron CETs para una frecuencia de máscara igual a 0.55 veces la frecuencia de la sonda. Se ha demostrado que esto, casi con toda certeza, subestima la compresión, particularmente a frecuencias más bajas (véase, por ejemplo, Lopez-Poveda y Alves-Pinto, 2008; Lopez-Poveda, Plack, y Meddis, 2003). Como resultado, es casi seguro que Summers et al. subestimaron la compresión, especialmente para sus normoyentes, algo que pudo contribuir a ocultar diferencias de compresión entre oyentes con distintos umbrales audiométricos.

Para nuestra muestra de oyentes hipoacúsicos, el ECMB fue el predictor más significativo de la inteligibilidad del habla en SSN, mientras que el UATP fue el predictor más significativo de la inteligibilidad en R2TM (**Tabla 8**). Hopkins y Moore (2011) investigaron los efectos de la edad y la pérdida auditiva coclear sobre la sensibilidad a la estructura temporal fina (TFS), la selectividad frecuencial y la percepción del habla en ruido para una muestra de

normoyentes e hipoacúsicos. Mostraron que, una vez descartado el umbral absoluto (al menos, parcialmente), la sensibilidad a la TFS era el único predictor significativo de la inteligibilidad del habla en ruido modulado en amplitud, mientras que el ancho de banda del filtro auditivo era el único predictor significativo de inteligibilidad en ruido estacionario SSN. Aunque no se muestra aquí, la capacidad de nuestros participantes para procesar los aspectos temporales del sonido fue el predictor más significativo de inteligibilidad en un ruido tipo R2TM (véase Johannesen et al., 2014). Los presentes resultados combinados con los de Johannesen et al. (2014) parecen coherentes con los de Hopkins y Moore, considerando que el ancho de banda del filtro auditivo es un correlato psicoacústico de la selectividad de la frecuencia coclear (Evans, 2001; Shera, Guinan y Oxenham, 2002) y, por tanto, un indicador de disfunción coclear.

Por supuesto, la compresión periférica (ECMB) y el ancho de banda del filtro auditivo son indicadores psicoacústicos indirectos y diferentes de la disfunción coclear pero aun así están relacionados. Se ha demostrado mediante técnicas psicoacústicas que el ancho de banda del filtro auditivo aumenta a medida que disminuye la compresión coclear (Moore, Vickers, Plack, y Oxenham, 1999). Por otro lado, estudios fisiológicos han demostrado que la disfunción de las CCE reduce la selectividad frecuencial y la compresión mecánica de la cóclea (Ruggero et al., 1996). A la luz de esta evidencia, es tentador pensar que la relación entre la compresión (ECMB) y la inteligibilidad en SSN se deba a que la inteligibilidad empeora al aumentar la interacción espectral de las señales del habla y del ruido debido al aumento del ancho de banda de los filtros auditivos (Moore, 2007). Sin embargo, resulta desconcertante, que el mismo mecanismo no esté al menos ligeramente involucrado en la inteligibilidad del habla en ruido modulado (Hopkins y Moore, 2011) o del tipo R2TM.

El hallazgo de que la edad fue un predictor significativo de inteligibilidad tras descontar los efectos de ECMB en URV_{SSN} y de UATP en URV_{R2TM} , sugiere que la edad *per se* afecta a la inteligibilidad del habla en el ruido. Este resultado es consistente con el de Füllgrabe, Moore y Stone (2015), quienes demostraron que para ancianos y jóvenes emparejados por audiometría, la edad empeoraba significativamente la inteligibilidad en varios tipos de ruidos, incluso después

tenido en cuenta el efecto de la edad sobre la sensibilidad para detectar cambios en la estructura temporal fina de los sonidos.

CONCLUSIONES

1. Para oyentes hipoacúsicos con curvas de entrada/salida cocleares que muestran un umbral de compresión, la disfunción de las células ciliadas internas y externas contribuye, en promedio, en un 30-40 y un 60-70% a la pérdida auditiva total, respectivamente, y estas contribuciones son aproximadamente constantes en el rango de frecuencias de 0,5 a 6 kHz.
2. No obstante, la variabilidad individual de ambas contribuciones es grande, particularmente a bajas frecuencias y para pérdidas auditivas de leves a moderadas.
3. La gran mayoría de los oyentes con deficiencia auditiva sufren de disfunción mixta de células ciliadas internas y de células ciliadas externas, aunque en casos con una disfunción sustancial de las células ciliadas internas, cualquier disfunción concurrente de las células ciliadas externas no contribuye a la pérdida auditiva.
4. El porcentaje de casos en los que la pérdida auditiva puede ser explicada exclusivamente bien en términos de pérdida de ganancia coclear, o bien de procesos ineficaces de células ciliadas internas (es decir, el porcentaje de casos con disfunción exclusiva de células ciliadas externas o internas, respectivamente), es mayor a frecuencias ≤ 1 kHz y disminuye gradualmente al aumentar la frecuencia.
5. El porcentaje de casos que sufren pérdida total de ganancia coclear (es decir, casos que muestran curvas de entrada/salida cocleares lineales) aumenta gradualmente al aumentar la frecuencia.
6. De acuerdo con el análisis de las curvas de enmascaramiento temporal para los oyentes con pérdida auditiva con respuestas de membrana basilar presuntamente lineales, concluimos que la velocidad de recuperación del enmascaramiento anterógrado es independiente de la

frecuencia del tono sonda y del nivel de la máscara, por lo que es razonable utilizar una referencia lineal en el método de las curvas de enmascaramiento temporal para tonos sonda de alta frecuencia para inferir la compresión coclear a frecuencias más bajas.

7. La referencia lineal de las curvas de enmascaramiento temporal pueden ser a veces más planas que las correspondientes curvas de enmascaramiento temporal de frecuencia para frecuencias de sonda idénticas. La razón es incierta. Podría ocurrir cuando la máscara usada para medir la curva de enmascaramiento temporal de referencia es de suficiente duración e intensidad para activar el reflejo acústico del oído medio. Cualquiera que sea la razón, la compresión de la membrana basilar podría sobreestimarse en estos casos hasta en un factor de dos.
8. La disfunción estimada de las células ciliadas externas (pérdida de la ganancia coclear) no está relacionada con la capacidad de comprender el habla audible en ambientes de ruido estacionario.
9. La compresión coclear residual se relaciona con la comprensión del habla en un ruido estacionario, pero no en un ruido fluctuantes de dos hablantes (invertido en el tiempo).
10. La edad *per se* reduce la inteligibilidad del habla, independientemente de los umbrales absolutos o de la disfunción coclear mecánica.