

Implicación de la hipoacusia en el deterioro cognitivo del Alzheimer: una perspectiva del diagnóstico preventivo

Implication of Hearing Loss in Alzheimer's Cognitive Impairment: A Preventive Diagnosis Perspective

Karen Barrios Serna¹ <https://orcid.org/0000-0003-4763-8864>

Dannys Orozco Núñez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0987-0435>

Erika Pérez Navas¹ <https://orcid.org/0000-0002-5311-4621>

Giancarlos Conde Cardona¹ <https://orcid.org/0000-0003-2782-8396>

¹Corporación Universitaria “Rafael Núñez.” Cartagena de Indias, Colombia.

*Autor para la correspondencia: dorozcon10@curnvirtual.edu.co

RESUMEN

Introducción: Con el incremento de la esperanza de vida en el mundo, también aumentan las patologías, en las que el envejecimiento, es el principal factor de riesgo, así como la demencia y la hipoacusia, que afectan profundamente la calidad de vida de las personas y sus familiares, factores que repercuten en los costos del sistema sanitario. Dada la carencia de tratamientos modificadores de la enfermedad para la demencia, el estudio de los mecanismos para prevenir su aparición se ha convertido en una prioridad.

Objetivo: Describir la implicación de la hipoacusia en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo las directrices PRISMA de la literatura publicada en las bases de datos PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect y el buscador de Google Académico. Se aseguró la existencia de evidencia científica actualizada en los idiomas inglés y español.

Análisis y síntesis de la información: Existe asociación entre la discapacidad auditiva y el riesgo aumentado de enfermedad de Alzheimer, explicada por factores genéticos y contaminación por ruido que provoca deterioro cognitivo.

Conclusiones: La aparición de hipoacusia puede constituir un signo que precede a la demencia. El tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer e hipoacusia requiere un enfoque multidisciplinario, para detectar precozmente aquellos factores de riesgo que hacen posible la aparición y asociación de estas enfermedades.

Palabras Clave: envejecimiento; enfermedad de Alzheimer; disfunción cognitiva; hipoacusia; proteínas Tau.

ABSTRACT

Introduction: With the increase in life expectancy in the world, pathologies also increase, in which aging is the main risk factor, as well as dementia and hearing loss, which profoundly affect people's quality of life and their families, factors that affect the costs of the health system. Given the lack of disease-modifying treatments for dementia, studying the mechanisms to prevent its onset has become a priority.

Objective: To describe the implication of hearing loss in the cognitive deterioration of Alzheimer's disease.

Methods: A bibliographic review was carried out following PRISMA guidelines of the literature published in databases such as PubMed, SciELO, Elsevier, ScienceDirect and Google Scholar search engine. The existence of updated scientific evidence in the English and Spanish languages was ensured. Sixty seven studies were identified from the search strategy, twenty six articles were

excluded, and fifty one studies were chosen, which reported the implication of hearing loss in the cognitive deterioration of Alzheimer's disease.

Information analysis and synthesis: There is an association between hearing impairment and increased risk of Alzheimer's disease, explained by genetic factors and noise pollution that causes cognitive impairment.

Conclusions: The appearance of hearing loss may constitute a risk factor that precedes dementia. The treatment of patients with Alzheimer's disease and hearing loss requires a multidisciplinary approach, to early detect certain manifestations which make it possible the appearance and association of these diseases possible.

Keywords: aging; Alzheimer's disease; cognitive dysfunction; hearing loss; Tau proteins.

Recibido: 14/06/2021

Aceptado: 12/08/2021

Introducción

De la hipoacusia al Alzheimer en el adulto mayor

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la expectativa de vida al nacer en las Américas, ha aumentado hasta 75 años. Estos cambios demográficos se acompañan de aumento de patologías asociadas a la edad, como la demencia y la hipoacusia. A nivel global, la demencia se ha convertido en problema prioritario en la salud pública, estimándose una prevalencia mundial de 50 millones de personas en el año 2017,⁽¹⁾ cifra que se estima su aumento a más del doble para el año 2050, afectando principalmente a países de ingresos bajos o medios, como es el caso de los países latinoamericanos⁽²⁾.

La pérdida auditiva puede estar asociada con mayor riesgo de demencia en la vejez y, por lo tanto, podría ser un factor de riesgo modificable, dada la disponibilidad de intervenciones eficaces.⁽³⁾ Estudios epidemiológicos recientes han hecho evidente la asociación entre la disfunción sensorial y deterioro

cognitivo en adultos mayores, tanto en personas con problemas visuales como con hipoacusia.⁽⁴⁾

Las discapacidades auditivas y cognitivas son motivo de preocupación global y económica, se estima que una tercera parte de las personas mayores de 65 años padecen pérdida de la audición discapacitante, es decir, superior a 40 decibeles en el oído con mejor audición,⁽⁵⁾ mientras que entre el 5 al 8 % de los adultos mayores de 60 años padecen alguna forma de demencia asociada a deterioro cognitivo.⁽⁶⁾

Adicionalmente, numerosos estudios asocian la pérdida auditiva con un acelerado deterioro cognitivo durante el envejecimiento^(7,8) y a su vez el deterioro cognitivo, se vincula con una mayor disminución de la sensibilidad auditiva,⁽⁹⁾ lo que demuestra una relación lineal entre estas dos condiciones.

En este artículo, se revisó evidencia actualizada que sustenta la asociación entre la pérdida auditiva y la demencia Alzheimer. También destaca los desarrollos recientes de factores de riesgo, la genética, la participación del locus ApoE4 (apolipoproteína E), y la proteína Tau fosforilada, por lo que se estableció como objetivo describir la implicación de la hipoacusia en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Métodos

Las palabras clave (*aging; Alzheimer's disease; cognitive dysfunction; hearing loss, Tau proteins*), utilizadas en la estrategia de búsqueda, permitieron realizar un criterio de selección riguroso. De un total de 67 estudios preliminares, se escogieron solo 51 que resultaron los más significativos. Los artículos seleccionados se concentran en la implicación de la hipoacusia en el deterioro cognitivo de la enfermedad de Alzheimer y proporcionaron datos suficientes para el desarrollo de la revisión.

Análisis y síntesis de la información

Asociación entre demencia tipo Alzheimer e hipoacusia

En general el envejecimiento cerebral normal produce cambios neuroanatómicos y fisiológicos que predisponen a la demencia y daña órganos con funcionamiento sensorial^(10,11,12).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican esta condición son motivo de discusión.⁽¹³⁾ Se considera que el envejecimiento es un factor común entre ambas condiciones con mecanismos interrelacionados que llevarían al deterioro cognitivo, como consecuencia de una hipoacusia, esto trae como resultado un aumento de la carga cognitiva impuesta a las personas con hipoacusia, requiriendo la utilización de otros dominios cognitivos como mecanismos compensatorios. Esta respuesta es evidente en las medidas de neuroimagen de la actividad cerebral y se refleja en las respuestas fisiológicas y el comportamiento. Dejando como evidencia que se requieren recursos cognitivos para el manejo de la hipoacusia. Estos procesos a menudo se asocian con tareas ejecutivas como la toma de decisiones, la detección de errores y el cambio de tareas.

El soporte neuronal para los procesos de dominio general se asocia típicamente con la corteza frontal y parietal, regiones que tienen una fuerte conectividad anatómica con las cortezas sensoriales primarias y que contienen neuronas que cambian su actividad para reflejar las demandas de tareas actuales.

En estudio realizado donde evaluaban como las consecuencias cognitivas de la hipoacusia se reflejaban en el cerebro y comportamiento, se encontró que los aumentos relacionados con la degradación en la actividad en la corteza temporal diferían dependiendo de las características acústicas, pero los aumentos relacionados con la degradación en la corteza frontal no lo hicieron.⁽¹⁴⁾

Otro mecanismo a considerar serían los cambios estructurales y funcionales a nivel de la cóclea y el nervio auditivo como a nivel del Sistema Nervioso Central

(SNC) en regiones auditivas y áreas relacionadas directamente con otros dominios cognitivos. El tronco encefálico auditivo experimenta cambios rápidos en el desarrollo temprano hasta los dos años de edad, seguido de una estabilidad prolongada hasta que surgen los cambios relacionados con el envejecimiento.⁽¹⁵⁾

También el aislamiento social secundario a las dificultades comunicacionales producto de la hipoacusia la cual podría agravar o facilitar el desarrollo de una demencia⁽¹⁶⁾. Si bien existe hoy en día la inquietud de si estas dos condiciones están directamente relacionadas o si la cognición se ve afectada secundaria a otros factores, varios estudios sugieren su relación causal directa. Se ha encontrado tanto en modelos animales⁽¹⁷⁾ como en seres humanos,⁽¹⁸⁾ que la hipoacusia produce cambios en múltiples áreas cerebrales. Sumado a esto se ha observado en algunos estudios de corte que la hipoacusia precede a la demencia por más de 9 años⁽¹⁹⁾ presentando una estrecha relación entre grado de hipoacusia y riesgo de desarrollar una demencia.

Existe poca información al respecto, limitando la claridad de la magnitud del problema, por lo que es fundamental comprender el impacto que tienen los problemas auditivos en la calidad de vida de los adultos mayores para así tomar medidas que contribuyan a su bienestar.

La hipoacusia un factor de riesgo, génesis de la demencia tipo Alzheimer

La demencia es una enfermedad devastadora y supone una pérdida de capacidades cognitivas debida a disfunción o daño cerebral de causa orgánica, que merma la autonomía para las actividades de la vida diaria, se debe considerar que los déficits sensoriales (ceguera, sordera) pueden ser manifestaciones iniciales de la demencia tipo Alzheimer (DTA) o ser un factor de riesgo.⁽²⁰⁾

La pérdida auditiva ha sido identificada como el factor de riesgo modificable potencialmente más grande para la enfermedad de Alzheimer. Un estudio mostró que la relación entre la dificultad auditiva y la EA puede deberse, en parte, a

genes compartidos, donde destacó el locus ApoE4 y las vías de respuesta inmunitaria.^(21,22)

Los métodos utilizados más frecuentemente para determinar la pérdida auditiva y la demencia fueron notablemente variados. Cada uno de ellos demostró que la pérdida auditiva está asociada con una mayor incidencia de demencia en los adultos mayores. Para la audición periférica, la audiometría de tonos puros fue el método más comúnmente reportado para definir la pérdida auditiva. Solo unos pocos estudios midieron la función auditiva central mediante el uso de la prueba de identificación sintética de oraciones con mensaje competitivo ipsolateral (SSI-ICM) y la prueba de palabras espondáicas escalonadas (SSW). La demencia se definió con mayor frecuencia mediante el Mini Examen del Estado Mental (MMSE).⁽²³⁾ Se puede afirmar que hipoacusias mayores a 40 dB son un factor de riesgo para demencia.⁽²⁴⁾

Una amplia evidencia sugiere que la inducción de pérdida auditiva en animales produce deterioro cognitivo, particularmente disfunción hipocampal. Un estudio realizado en roedores demostró que la exposición al ruido produce un medio tóxico en el hipocampo que consiste en un pico en los niveles de glucocorticoides, elevaciones de mediadores del estrés oxidativo y excitotoxicidad, que como consecuencia inducen el cese de la neurogénesis, pérdida sináptica e hiperfosforilación de la proteína Tau. Estos datos sugieren que la pérdida auditiva puede conducir a características patológicas similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias.⁽²⁵⁾ Por lo tanto, un "impacto" adicional, como la hipoacusia, el envejecimiento, el genotipo APOE, puede desencadenar un proceso degenerativo en curso como la enfermedad de Alzheimer.

Fosforilación de la proteína Tau y los cambios estructurales en la enfermedad de Alzheimer y la hipoacusia

En la actualidad es difícil entender cómo se inicia la enfermedad Alzheimer, es probable que los daños en el cerebro empiezan a presentarse una década antes

que sean evidentes las alteraciones en la memoria, por tanto, las personas con dicha enfermedad pueden no mostrar síntomas y aun así estar en la etapa inicial.⁽²⁶⁾ Hay dos formas de presentación de la EA: la primera es de tipo familiar de inicio temprano y esporádica de inicio tardío.

El Alzheimer familiar es una forma extremadamente poco común de la enfermedad que se observa en 1- 2 % de los casos con mutaciones en los loci de la proteína precursora beta amiloide (APP) causando una forma autosómica de inicio temprano. En cuanto al Alzheimer esporádico es la forma más común, se presenta posterior a los 65 años de edad, donde existe una combinación de factores genéticos, con influencia del genotipo ApoE4, factores ambientales y del estilo de vida, estos juegan un papel importante en la aparición de la enfermedad.⁽²⁷⁾

También existen cambios a nivel celular que están implicados en el desarrollo y progresión de la EA, la principal proteína que se encuentran implicada en la fisiopatología es la proteína Tau, que corresponde a una familia de proteínas asociadas a microtúbulos, ubicada en el cromosoma 17q21 importante para el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos manteniéndolos estables en la neurona.⁽²⁸⁾ Cuando sucede una alteración de esta proteína, esto contribuye a modificaciones de los mecanismos de señalización que llegan al interior de la neurona como consecuencia de la fosforilación de la proteína Tau.

Por lo tanto, la EA se puede producir por diferentes factores, pero el paso final común de todos ellos es la fosforilación de la proteína Tau, paso clave para que se formen los ovillos neurofibrilares, lo cual resulta en una disfunción sináptica desencadenando una pérdida de neuronas principalmente a nivel del hipocampo, alterando los fenómenos de plasticidad neuronal, memoria y aprendizaje⁽²⁹⁾. Debido a esto se cree que la EA se origina con la degeneración neuronal en la segunda capa de la corteza entorrinal y progresa hacia el hipocampo, la corteza temporal, la corteza parietal frontal,⁽³⁰⁾ observándose una disminución de la transparencia y fibrosis de las leptomeninges, con grandes lagunas subaracnoideas

por los espacios dejados entre los surcos cerebrales, y al retirar las meninges se muestra un cerebro pálido con disminución del peso, con atrofia global bilateral y simétrica de ambos hemisferios, con circunvoluciones atrofiadas y surcos aumentados que en ocasiones dejan ver la profundidad de los valles, con mayor afectación fronto temporo parietal (áreas de asociación) y manteniendo un respeto relativo de las áreas sensoriomotoras primarias y del lóbulo paracentral. Por esta causa, la región más comprometida es la cara mesial del lóbulo temporal que en la EA muestra signos de esclerosis.⁽³¹⁾

Mientras tanto, las señales auditivas que se reciben en el tronco del cerebro por el tálamo, son remitidas a un área de cada corteza auditiva, la circunvolución de Heschl (corteza auditiva primaria), que se encuentra situada en el tercio posterior de la cara externa del lóbulo temporal. Su función consiste en la recepción de los sonidos del lenguaje (intensidad, tono y timbre) garantizando la audición de las palabras.^(32,33,34)

En criterios recientes, se han establecido como biomarcadores centrales para definir las etapas progresivas de la EA los niveles de beta amiloide en líquido cefalorraquídeo (LCR AB) y proteína-Tau. La acumulación anormal de estas proteínas conducirá finalmente a la atrofia estructural y la pérdida funcional de regiones cerebrales específicas, particularmente el hipocampo y la corteza entorrinal.^(35,36,37)

Manejo clínico de pacientes con enfermedad de Alzheimer e hipoacusia

El tratamiento de los pacientes con EA 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,⁽³⁸⁾ el uso de audífonos 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. Nuestros hallazgos sugieren que la evaluación neurológica de los pacientes con pérdida auditiva podría permitir una identificación más temprana (preclínica) de los afectados por el deterioro cognitivo.

Discusión

El Alzheimer al ser una condición adquirida, neurodegenerativa, progresiva y sin cura conocida, hace indispensable centrar los esfuerzos a detectar precozmente aquellos factores de riesgo que hacen posible su aparición. Es posible suponer que la hipoacusia está asociada causalmente con la demencia y deterioro cognitivo. Un estudio considera que el tratamiento oportuno de la hipoacusia en la etapa pre-clínica de la demencia podría ser significativo para evitar o retardar la aparición de un cuadro demencial.⁽¹¹⁾.

La discapacidad auditiva en la EA 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 EA. Por lo general, los pacientes con EA refieren dificultades para escuchar y comprender el significado de las palabras en presencia de ruido de fondo; esto contribuye a evitar los entornos sociales.^(12,21). Además, los pacientes con EA pueden tener respuestas conductuales anormales a los sonidos, que conducen a una percepción deficiente o aberrante. Un estudio realizado en 5227 personas a las que se les aplicaron evaluaciones cognitivas trienales, demostró que una mayor exposición a largo plazo al ruido de la comunidad: de carreteras cercanas, ferrocarriles, transporte aéreo, industria y construcción, se asocia con una mayor prevalencia de Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y riesgo de enfermedad de Alzheimer en la vejez.⁽³¹⁾.

Se analizó un meta análisis de estudios de cohorte prospectivos y un estudio observacional de cortes transversal donde se evaluó la asociación entre la discapacidad auditiva y el riesgo de enfermedad de Alzheimer se evidenció que

la frecuencia de aparición de Alzheimer es más alta cuanto mayor sea el grado de deterioro auditivo.

En estudio observacional de corte transversal, donde se estimó la prevalencia de demencia según la edad, el sexo y la intensidad de la pérdida auditiva, para buscar la relación entre demencia e hipoacusia, se generó como resultado, un incremento en la prevalencia de demencia de 10,01 % en personas sin deterioro auditivo a un 25,32 % de pacientes con sordera. En la relación edad, hipoacusia y demencia, en pacientes con hipoacusia leve a moderada, la prevalencia de demencia fue desde 5,5 % en el grupo de 70 a 74 años a 26,16 % en el de 80 años y más. En pacientes con sordera, más del 25 % tenían demencia, demostrando que existe relación entre la edad, el deterioro auditivo y la demencia, es decir, en la medida en que aumenta la edad y empeora la audición aumenta la demencia, por lo que la hipoacusia constituye un factor de riesgo para esta enfermedad.⁽³⁶⁾

Con el pronóstico de 100 millones de personas con demencia para el año 2050, esta patología constituye un gran desafío para pacientes, cuidadores, sistemas de salud y la sociedad en general. 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 práctica de actividad física es incuestionablemente beneficiosa para combatir la EA 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 hipocámpal mediante la reducción de la producción de Beta Amiloide. Estimula la neurogénesis, mejora la supervivencia neuronal, incrementa la resistencia a los daños cerebrales y las conexiones sinápticas.

Se concluye que la aparición de hipoacusia constituye un factor de riesgo que precede a la demencia. El tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer

e hipoacusia, requiere un enfoque multidisciplinario, para detectar precozmente aquellos factores de riesgo que hacen posible la aparición y asociación de estas enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Dementia Fact sheet. [Internet]. WHO. 2017 [acceso:14/04/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. Prince M, Guerchet M, Prina M. Policy Brief: The Global Impact of Dementia 2013-2050. Alzheimer's Dis Inter [Internet]. 2013 [acceso:14/04/2021]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>
3. Ford AH, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L, Almeida OP. Hearing loss and the risk of dementia in later life. Maturitas. 2018;112:1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.03.004>
4. Del Solar W, Delgado C, Torrente M, Délano P. Hipoacusia como factor de riesgo para demencia. Rev médica de Chile. 2020;148(8):1128-38. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020000801128>
5. WHO. Sordera y pérdida de la audición. World Health Organization. 2018 [acceso:14/04/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>
6. WHO. Dementia. World Health Organization. 2017 [acceso:21/04/2021]. Disponible en: <http://www.who.int/es/newsroom/fact-sheets/detail/dementia>
7. Bernabei R, Bonuccelli U, Maggi S, Marengoni A, Martini A, Memo M, et al. Hearing loss and cognitive decline in older adults: questions and answers. Aging Clin Exp. Res. 2014; 26: 567-73.
8. Yuan J, Sun Y, Sang S, Pham JH, Kong WJ. The risk of cognitive impairment associated with hearing function in older adults: a pooled analysis of data from eleven studies. Sci Rep 2018; 8: 2137-41.
9. Kiely KM, Gopinath B, Mitchell P, Luszcz M, Anstey KJ. Cognitive, health, and sociodemographic predictors of longitudinal decline in hearing acuity among older adults. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012; 67: 997-1003.

10. Masson A. La clínica en O.R.L. Francia: Ediciones París; 2014.
11. Gavilán J. Presbiacusia. Rev Audiofon. 2015 [acceso:02/01/2019]. Disponible en: <https://www.audifon.es>
12. Domínguez B. La pérdida de audición fomenta el desarrollo de la demencia. 2017 [acceso: 19/07/2019]. Disponible en: <http://www.infobae.com/salud/2017/08/23/>
13. Wayne RV, Johnsrude IS. A review of causal mechanisms underlying the link between age-related hearing loss and cognitive decline. Ageing Res Rev 2015; 23 (Pt B): 154-66
14. Peelle JE. Listening effort: How the cognitive consequences of acoustic challenge are reflected in brain and behavior. Ear Hear 2018; 39(2): 204-14.
15. Skoe E, Krizman J, Anderson S, Kraus N. Stability and plasticity of auditory brainstem function across the lifespan. Cereb Cortex 2015; 25 (6): 1415-26.
16. Dawes P, Emsley R, Cruickshanks KJ, Moore DR, Fortnum H, Edmonson-Jones M, et al. Hearing Loss and Cognition: The Role of Hearing Aids, Social Isolation and Depression. PLoS One 2015; 10 (3): e0119616.
17. Park SY, Kim MJ, Kim HL, Kim DK, Yeo SW, Park SN. Cognitive decline and increased hippocampal p-Tau expression in mice with hearing loss. Behav Brain Res 2018; 342: 19-26.
18. Belkhiria C, Vergara RC, San Martín S, Leiva A, Marcenaro B, Martínez M, et al. Cingulate Cortex Atrophy Is Associated With Hearing Loss in Presbycusis With Cochlear Amplifier Dysfunction. Front Aging Neurosci 2019; 26 (3): 11- 97.
19. Liu C, Lee C. Association of Hearing Loss With Dementia. JAMA Netw open 2019; 2 (7): e198112.
20. Bermejo F, Llamas S, Villarejo A. Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. Rev Clínica Española. 2016;216(9):495-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2016.05.010>
21. Mitchell B, Thorp J, Evans D, Nyholt D, Martin N, Lupton M. Exploring the genetic relationship between hearing impairment and Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Amst). 2020;12(1):e12108. DOI: <https://doi.org/10.1002/dad2.12108>
22. Lacour A, Espinosa A, Louwersheimer E. Factores de riesgo significativos en todo el genoma para la enfermedad de Alzheimer: papel en la progresión a la demencia debido a la enfermedad de Alzheimer entre sujetos con deterioro cognitivo leve. Mol Psychiatry.2017; 22(1): 153-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2016.18>

23. Thomson R, Auduong P, Miller A, Gurgel R. Hearing loss as a risk factor for dementia: A systematic review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(2):69-79. DOI: <https://doi.org/10.1002/lio2.65>.
24. Délano P. "Hipoacusia: Un nuevo factor de riesgo para demencia." *Revista Chilena de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. 2017; 237-238. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/s0718-48162017000300237>
25. Nadhimi Y, Llano D. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. *Hearing Research*. 2021;10(8):16-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.108038>.
26. Jiménez R, Poot A, Sarro A y Murillo E, ¿Qué es la enfermedad de Alzheimer? *Rev. Ciencias AMC*. 2016[acceso: 19/07/2019];6(2). Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/67_2/PDF/Alzheimer.pdf
27. Reddy PH, Synaptic Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Amyloid Beta, P-Tau and Mitochondria, *Ageing Research Reviews*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101208>
28. Maccioni R, New avenues toward the diagnosis and treatment of cognitive disorders: Alzheimer's disease, *Medwave* 2008;8(11):e3660 DOI: <https://doi.org/10.5867/medwave.2008.11.3660>
29. Hemachandra P, Darryll O. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease, *Cells* 2019;8(4)88-91. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8050488>
30. Sánchez A, Pedroso I, de la Fe A, Padrón A, Álvarez M, Álvarez L, Pathophysiology of Alzheimer's disease, *Revista Mexicana de Neurociencia* 2008; 9(3): 196-201.
31. Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ, Esiri MM. Minicolumn thinning in temporal lobe association cortex but not primary auditory cortex in normal human ageing. *Acta Neuropathol. Oxford*. 2006;111(5):459-64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0014-z>.
32. Kandimalla R, Manczak M, Xiangling Y, Wang R, Hemachandra P. La Tau fosforilada del hipocampo indujo deterioro cognitivo, pérdida de la columna dendrítica y anomalías mitocondriales en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer, *Hum Mol Genet*.2018; 27 (1): 30-40 DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx381>.

33. So Young Park Min Jung Kim Hong Lim Kim Dong Kee Kim Sang Won Yeo Shi Nae Park , Cognitive decline and increased hippocampal p-Tau expression in mice with hearing loss, Behav Brain Res. 2018; 34(2): 19-26.
34. Sugiura S, Yasue M, Sakurai T, Sumigaki C, Uchida Y, Nakashima T, et al. Efecto de la impactación del cerumen sobre las funciones cognitivas y auditivas en adultos mayores japoneses con deterioro cognitivo. Geriatr Gerontol Int. 2014; 14: 56-61.
35. Ralli M, Gilardi A, Stadio AD, Severini C, Salzano FA, Greco A, Vincentiis M. Hearing loss and Alzheimer's disease: A Review. Int Tinnitus J. 2019;23(2):79-85. DOI <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20190014>.
36. Pinto A. "Hipoacusia como factor de riesgo de un trastorno neurocognitivo: Una revisión de la literatura." Psiquiatría y Salud mental. 2019; 36(3): 138-42.
37. Van Knijff EC, Coene M, Govaerts PJ. Speech understanding in noise in elderly adults: the effect of inhibitory control and syntactic complexity. Int J Lang Commun Disord. 2018; 53:628-42.
38. Weuve J, D'Souza J, Beck T. Long-term community noise exposure in relation to dementia, cognition, and cognitive decline in older adults. Alzheimer's Dement. J. 2020;6(1):1-9.

Conflicto de intereses

Los autores no refieren conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores.

Karen Barrios Serna: Idea original del trabajo. Revisión de la bibliografía.

Dannys Orozco Núñez: Revisión de la bibliografía.

Erika Pérez Navas: Revisión de la bibliografía.

Giancarlos Conde Cardona: Redacción del texto.