

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y
SALUD PÚBLICA**

**NUEVAS ESTRATEGIAS DE REGISTRO DE
POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS UTILIZANDO
ESTIMULACIÓN MONOAURAL ALEATORIZADA EN
INTENSIDAD Y ESTIMULACIÓN BINAURAL**



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Marta Martínez Martínez

Directores: Isaac Manuel Ruiz Álvarez

Joaquín Tomás Valderrama Valenzuela

Septiembre 2022

GRANADA

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Marta Martínez Martínez
ISBN: 978-84-1117-655-2
URI: <https://hdl.handle.net/10481/79643>

Resumen

Los potenciales evocados auditivos (PEA) son una serie de ondas de voltaje que se registran mediante técnicas de electroencefalografía, y se utilizan en aplicaciones clínicas y de investigación para estudiar de manera no invasiva la actividad neuronal de la vía auditiva. El objetivo de esta tesis doctoral consiste en el desarrollo de nuevas técnicas de registro de PEA que [*Objetivo 1*] mejoren la detección de respuesta neuronal por parte de un evaluador experimentado—un proceso crítico en la correcta interpretación clínica de estas señales, y [*Objetivo 2*] proporcionen nuevos indicadores de audición binaural— procesos que juegan un papel fundamental para la comunicación en ambientes ruidosos. Con respecto al primer objetivo, los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) se usan con frecuencia como método para determinar el umbral auditivo en la práctica clínica diaria, sobre todo en niños o pacientes no colaboradores. Sin embargo, el tiempo de realización de esta prueba es sustancial, pues la vía auditiva se estimula con distintas intensidades de forma secuencial hasta obtener el umbral auditivo, lo cual repercute en ineficiencias en la práctica clínica. En esta tesis se ha desarrollado una nueva metodología para la obtención del registro de PEATC basada en estimulación aleatorizada en intensidad o RSL (por sus siglas en inglés, *randomized stimulation level*) en la que el nivel del estímulo está aleatorizado. Esta nueva forma de estimulación permite al evaluador visualizar los PEATC obtenidos a distintas intensidades desde el comienzo de la sesión, lo cual acelera la detección de respuesta neuronal y la identificación de las componentes. Además, este estudio ha demostrado que los sujetos de evaluación perciben mayor confort auditivo con el estímulo RSL propuesto. Esto es de gran importancia para el éxito de la exploración audiológica especialmente en niños, porque es fundamental que el paciente se encuentre inmóvil durante la prueba para evitar artefactos en el registro. Con respecto al segundo objetivo, esta tesis presenta una nueva metodología de registro de actividad binaural mediante una respuesta transiente a las diferencias interaurales de tiempo o ITD (por sus siglas en inglés, *interaural time differences*). La audición binaural se define como la capacidad para integrar los estímulos auditivos de los dos oídos, permitiendo localizar las distintas fuentes sonoras y mejorar la inteligibilidad de la voz en ambientes ruidosos. La nueva metodología propuesta en esta tesis doctoral proporciona una respuesta transiente sensible a cambios en ITD que se caracteriza por ser reproducible entre los diferentes sujetos y porque permite localizar los centros generadores de la misma en la vía auditiva, lo cual tiene gran relevancia para futuras aplicaciones clínicas. Esta tesis doctoral presenta de manera detallada las distintas metodologías empleadas, la descripción de las técnicas y los procedimientos desarrollados durante la investigación, incluyendo abundante material suplementario. Por último, se discuten los resultados obtenidos en los experimentos y la relevancia de las conclusiones de este trabajo.

Índice general

Índice general	3
Índice de Figuras	6
Índice de Tablas.....	12
Abreviaturas y acrónimos.....	13
Agradecimientos.....	15
Capítulo 1. Introducción	16
1.1. Objetivos de la tesis.....	16
1.2. Principales aportaciones	17
1.3. Producción científica.....	18
1.4. Organización de la tesis.....	19
1.5. Aprobación del comité ético.....	20
Capítulo 2. Fundamentos del registro de potenciales evocados auditivos	21
2.1. Fisiología de la audición.....	21
2.1.1. Oído externo	22
2.1.2. Oído medio	22
2.1.3. Oído interno.....	25
2.1.4. Vía auditiva	28
2.1.4.1. Ganglio de Corti y nervio auditivo.....	30
2.1.4.2. Núcleos cocleares	30
2.1.4.3. Complejo olivar superior.....	31
2.1.4.4. Núcleo del lemnisco lateral	33
2.1.4.5. Colículo inferior	33
2.1.4.6. Cuerpo geniculado medial del tálamo	33
2.1.4.7. Centros corticales auditivos.....	33
2.1.5. Fisiología general de la corteza auditiva	35
2.2. Potenciales evocados auditivos	36

2.2.1. Potenciales auditivos de tronco cerebral (PEATC).....	37
2.2.2. Potenciales de latencia media (MLR).....	38
2.2.3. Potenciales de latencia larga exógenos (PLL exógenos).....	39
2.2.4. Potenciales de latencia larga endógenos (PLL endógenos).....	39
2.3. Principios de exploración neurofisiológica de la vía auditiva.....	41
2.3.1. Equipo de registro.....	41
2.3.2. Estimulación.....	45
2.3.2.1. Tipos de estímulos.....	45
2.3.2.2. Intensidad del estímulo.....	46
2.3.2.3. Tasa de estimulación.....	46
2.3.3. Procesamiento para la obtención de la respuesta evocada.....	47
Capítulo 3. Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral obtenidos con estimulación aleatorizada en intensidad.....	51
3.1. Introducción.....	51
3.2. Materiales y métodos.....	53
3.2.1 Participantes.....	53
3.2.2. Estímulo auditivo.....	53
3.2.3. Adquisición del EEG.....	54
3.2.4. Análisis de los datos.....	54
3.2.5. Encuesta de confort auditivo.....	55
3.2.6. Encuesta de estimación de la respuesta neuronal.....	55
3.3. Resultados.....	56
3.3.1. Morfología de los PEATC.....	56
3.3.2. Representación integral de la sesión de exploración.....	59
3.3.3. Confort auditivo.....	61
3.3.4. Detección de la respuesta neuronal.....	63
3.4. Discusión.....	63
3.5. Conclusiones.....	67
Capítulo 4. La respuesta neurofisiológica a diferencias interaurales de tiempo.....	69
4.1. Introducción.....	69
4.2. Materiales y métodos.....	73
4.2.1. Participantes.....	73
4.2.2. Estímulo auditivo.....	73
4.2.3. Adquisición del EEG.....	78
4.2.4. Análisis de datos.....	78

ÍNDICE GENERAL

4.3. Resultados.....	80
4.3.1. Registro promedio	81
4.3.2. Análisis de latencias y amplitudes.....	84
4.3.4. Efecto del género en las respuestas electrofisiológicas.....	90
4.4. Discusión	93
Capítulo 5. Conclusiones.....	96
5.1. Conclusiones.....	96
5.2. Trabajo futuro.....	97
Referencias bibliográficas	99
Material suplementario.....	108
Apéndice A.....	108
Sección 1: Encuesta de confort auditivo	109
Introducción.....	109
Calibración	109
Comparación Convencional ascendente vs RSL.....	110
Comparación Convencional descendente vs RSL.....	110
Sección 2: Encuesta de detección de la respuesta neuronal	111
Introducción.....	111
Comparación secuencia convencional con secuencia ascendente vs RSL.....	111
Comparación secuencia convencional con secuencia descendente vs RSL.....	112
Sección 3: Datos sin procesar de SNR	112
Sección 4: Secuencias de video.....	113
Apéndice B	135

Índice de Figuras

Figura 2.1. Anatomía del oído. Creado con BioRender.com.	21
Figura 2.2. Corte sagital de la cóclea, visualizando las rampas timpánica, coclear y vestibular con el órgano de Corti. Creado con BioRender.com.	26
Figura 2.3. Órgano de Corti: 1. Membrana de Reissner, 2. Célula ciliada interna, 3. Célula ciliada externa, 4. Célula de Deiters (sostén), 5. Célula de Hensen (sostén), 6. Membrana basilar, 7. Túnel de Corti, 8. Nevio coclear. Creado con BioRender.com.	27
Figura 2.4. Representación de las diferentes estaciones de la vía auditiva. 1-Ganglio de Corti y nervio auditivo, 2- Núcleos cocleares, 3- Complejo olivar superior, 4- Núcleo del lemnisco lateral, 5- Colículo inferior, 6- Cuerpo geniculado medial del tálamo, 7- Corteza auditiva. En verde se representa la vía aferente, en rojo se representa la vía eferente y en azul la inhibición sobre los núcleos cocleares. Modificada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Auditory_Pathway.jpg	29
Figura 2.5. Representación de la distribución tonotópica de los axones del nervio coclear. Se visualiza un corte axial del nervio coclear en el que se aprecia que los axones apicales (frecuencias graves) se encuentran en la zona más profunda del nervio coclear y los axones basales (frecuencias agudas) en la parte más superficial. Creado con BioRender.com.	30
Figura 2.6. Representación de los núcleos cocleares en núcleo coclear anterior y posterior. Se representa la distribución tonotópica de los axones apicales (frecuencias graves) que se encuentran en la zona más superficial del núcleo coclear y los axones basales (frecuencias agudas) en la parte más profunda. Creado con BioRender.com.	31
Figura 2.7. Representación del complejo olivar superior. NC: núcleos cocleares; LSO: oliva superior lateral; MSO: oliva superior medial; MNTB: núcleo del cuerpo trapezoide medial; LNTB: núcleo del cuerpo trapezoide lateral. Las líneas verdes indican la actividad excitatoria y las líneas rojas la actividad inhibitoria neuronal. Creado con BioRender.com.	32
Figura 2.8. Áreas corticales a nivel temporal de la vía auditiva (41, 42 y 22 de Brodmann). BA 41: área de Brodmann 41, BA 42: área de Brodmann 42, BA 22: área de Brodmann 22, HF: Formación del hipocampo; pSTG: gyrus temporal posterosuperior. Tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_temporal_lobe_areas.png	34
Figura 2.9. Potenciales evocados auditivos clasificados por su latencia. PEATC: potencial auditivo del tronco cerebral, MLR: middle latency reponse, PLL: potencial de latencia larga, MMN: mismatch negativity, TC: tronco cerebral.	37
Figura 2.10. Registro de potenciales de latencia larga endógenos y su variación frente a los estímulos auditivos frecuentes e infrecuentes.	40
Figura 2.11. Imagen de sujeto con electrodos de superficie colocados.	42
Figura 2.12. Esquema general de un sistema de registro de PEA (Valderrama et al., 2014a).....	42

Figura 2.13. Cabina de exploración preparada para atenuar las señales acústicas y electromagnéticas, ubicada en el centro CITIC de la Universidad de Granada.	44
Figura 2.14. Imagen de los auriculares de inserción (3M E-A-RTONE 3A, 3M Company Inc., St Paul, MN) y de los electrodos de superficie empleados en el registro de la tesis junto con el sistema de amplificación diseñado en la Universidad de Granada.	44
Figura 2.15. Amplificador flexible empleado para el registro de las pruebas.	45
Figura 2.16. Equipo de registro completo empleado en esta tesis doctoral.	45
Figura 2.17. Imagen de la estimación de un PEATC basado en RSA. En A se visualiza la señal de estímulo RSA con un ISI entre 8-12. En B se muestra la señal de sincronización $s(n)$. En C se observa el EEG obtenido sin modificaciones, $y(n)$. En D se ve el efecto del blanqueo digital $b(n) \cdot y(n)$, en el que desaparecen los artefactos de estimulación. En E se presenta la estimación del PEATC $x(j)$ (Valderrama et al. 2012).	49
Figura 2.18. Diagrama sobre la formulación matemática del registro de PEA, siendo $s(n)$ el estímulo aplicado, $x(n)$ el PEA que queremos conocer e $y(n)$ el EEG que obtenemos.	49
Figura 2.19. Efecto del filtrado dependiente de latencia (derecha) observando una disminución significativa del ruido en el registro procesado con esta técnica (izquierda) (de la Torre et al. 2020).	50
Figura 3.1. Respuestas individuales de PEATC obtenidas con el modelo convencional y con RSL a diferentes niveles de estimulación. Las ondas I, III y V están marcadas en los trazos de PEATC a 80 dB nHL obtenidos con RSL en los tres primeros sujetos.	56
Figura 3.2. Capturas de pantalla del video que recrea el proceso de registro de PEATC para el sujeto 1 usando el modelo RSL (columna izquierda) y el modelo convencional (columna derecha) en diferentes intervalos de tiempo, cuando el modelo convencional se presenta de forma descendente. El número de segmentos promediados por registro de PEATC se presenta entre paréntesis.	59
Figura 3.3. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 1.	61
Figura 3.4. Preferencia de confort auditivo entre el modelo convencional y el de estimulación aleatorizada (RSL) reportada por 238 adultos, con el modelo convencional presentado tanto de forma ascendente como descendente.	62
Figura 3.5. Preferencia del modelo de estimulación entre el modelo convencional y RSL para determinar el umbral auditivo reportada por 14 audiólogos tras visualizar la simulación de ambos modelos.	63
Figura 4.1. Ejemplo de la obtención de la componente de interacción binaural (BIC, por sus siglas en inglés – binaural interaction component). Figura adaptada de Van Yper et al. (2015).	70
Figura 4.2. Esquema que describe el método inter-phase modulation – following responses (IPM-FR) propuesto por Undurraga et al. (2016).	71
Figura 4.3. Respuesta esperada al método IPM-FR en el dominio del tiempo (A y C) y en el dominio de la frecuencia (B y D) para un estímulo con una diferencia de fase de 90°	

ÍNDICE DE FIGURAS

(sub-figuras A y B) y para un estímulo diótico (C y D, i.e. ambos oídos reciben el mismo estímulo). Figura adaptada de Undurraga et al. (2016).	72
Figura 4.4. El estímulo auditivo consiste en un pulso tonal de 520 Hz envuelto por una ventana de Hanning de 12.5 ms.	73
Figura 4.5. Simulación estéreo. Fuente a la izquierda.	74
Figura 4.6. Simulación estéreo. Fuente a la izquierda (detalle).	74
Figura 4.7. Estimulación estéreo. Fuente a la derecha.	75
Figura 4.8. Estimulación estéreo. Fuente a la derecha (detalle).	75
Figura 4.9. Secuencia de estimulación.	76
Figura 4.10. Esquema de la estimulación binaural. Los cambios de ITD se producen de manera aleatoria entre 1 y 2 s.....	77
Figura 4.11. Estimulación binaural (detalle ampliado).	77
Figura 4.12. Captura de pantalla del proceso de marcado de componentes.	79
Figura 4.13. Registro con estímulo diótico en sujeto 4 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).	80
Figura 4.14. Registro con estímulo diótico en sujeto 17 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).	81
Figura 4.15. Registro con estímulo diótico en sujeto 23 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).	81
Figura 4.16. Registros promedio correspondientes al tono inventariado (señales azules) y a los cambios de lateralidad (señales rojas), para un estímulo diótico (señales con trazo fino) y un estímulo binaural (señales con trazo grueso).	82
Figura 4.17. Respuestas individuales al estímulo binaural.	83
Figura 4.18. Respuestas individuales al estímulo diótico (estímulo de control).	83
Figura 4.19. Efecto de la edad en las amplitudes de las componentes.	87
Figura 4.20. Efecto de la edad en las latencias de las componentes.	88
Figura 4.21. Respuesta promedio al tono inventariado (panel izquierdo) y al cambio de ITD (panel derecho) por grupos de edad.	89
Figura 4.22. Respuesta promedio al tono inventariado (panel izquierdo) y al cambio de ITD (panel derecho) por género.	92
Figura A.4.1. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 1.	113
Figura A.4.2. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 2.	114

Figura A.4.3. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 3.	115
Figura A.4.4. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 4.	116
Figura A.4.5. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 5.	117
Figura A.4.6. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 6.	118
Figura A.4.7. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 7.	119
Figura A.4.8. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 8.	120
Figura A.4.9 . Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 9.	121
Figura A.4.10. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 10.	122
Figura A.4.11. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 11.	123
Figura A.4.12. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 1.	124
Figura A.4.13. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 2.	125
Figura A.4.14. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 3.	126
Figura A.4.15. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 4.	127
Figura A.4.16. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 5.	128
Figura A.4.17. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 6.	129
Figura A.4.18. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 7.	130
Figura A.4.19. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 8.	131
Figura A.4.20. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 9.	132
Figura A.4.21. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 10.	133

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura A.4.22. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 11.	134
Figura B.1. Registro con estímulo diótico en sujeto 1 (control).	135
Figura B.2. Registro con estímulo binaural en sujeto 1 (cambio de ITD).	135
Figura B.3. Registro con estímulo diótico en sujeto 2 (control).	136
Figura B.4. Registro con estímulo binaural en sujeto 2 (cambio de ITD).	136
Figura B.5. Registro con estímulo diótico en sujeto 3 (control).	137
Figura B.6. Registro con estímulo binaural en sujeto 3 (cambio de ITD).	137
Figura B.7. Registro con estímulo diótico en sujeto 4 (control).	138
Figura B.8. Registro con estímulo binaural en sujeto 4 (cambio de ITD).	138
Figura B.9. Registro con estímulo diótico en sujeto 5 (control).	139
Figura B.10. Registro con estímulo binaural en sujeto 5 (cambio de ITD).	139
Figura B.11. Registro con estímulo diótico en sujeto 6 (control).	140
Figura B.12. Registro con estímulo binaural en sujeto 6 (cambio de ITD).	140
Figura B.13. Registro con estímulo diótico en sujeto 7 (control).	141
Figura B.14. Registro con estímulo binaural en sujeto 7 (cambio de ITD).	141
Figura B.15. Registro con estímulo diótico en sujeto 8 (control).	142
Figura B.16. Registro con estímulo binaural en sujeto 8 (cambio de ITD).	142
Figura B.17. Registro con estímulo diótico en sujeto 9 (control).	143
Figura B.18. Registro con estímulo binaural en sujeto 9 (cambio de ITD).	143
Figura B.19. Registro con estímulo diótico en sujeto 10 (control).	144
Figura B.20. Registro con estímulo binaural en sujeto 10 (cambio de ITD).	144
Figura B.21. Registro con estímulo diótico en sujeto 11 (control).	145
Figura B.22. Registro con estímulo binaural en sujeto 11 (cambio de ITD).	145
Figura B.23. Registro con estímulo diótico en sujeto 12 (control).	146
Figura B.24. Registro con estímulo binaural en sujeto 12 (cambio de ITD).	146
Figura B.25. Registro con estímulo diótico en sujeto 13 (control).	147
Figura B.26. Registro con estímulo binaural en sujeto 13 (cambio de ITD).	147
Figura B.27. Registro con estímulo diótico en sujeto 14 (control).	148
Figura B.28. Registro con estímulo binaural en sujeto 14 (cambio de ITD).	148
Figura B.29. Registro con estímulo diótico en sujeto 15 (control).	149
Figura B.30. Registro con estímulo binaural en sujeto 15 (cambio de ITD).	149

Figura B.31. Registro con estímulo diótico en sujeto 16 (control).	150
Figura B.32. Registro con estímulo binaural en sujeto 16 (cambio de ITD).	150
Figura B.33. Registro con estímulo diótico en sujeto 17 (control).	151
Figura B.34. Registro con estímulo binaural en sujeto 17 (cambio de ITD).	151
Figura B.35. Registro con estímulo diótico en sujeto 18 (control).	152
Figura B.36. Registro con estímulo binaural en sujeto 18 (cambio de ITD).	152
Figura B.37. Registro con estímulo diótico en sujeto 19 (control).	153
Figura B.38. Registro con estímulo binaural en sujeto 19 (cambio de ITD).	153
Figura B.39. Registro con estímulo diótico en sujeto 20 (control).	154
Figura B.40. Registro con estímulo binaural en sujeto 20 (cambio de ITD).	154
Figura B.41. Registro con estímulo diótico en sujeto 21 (control).	155
Figura B.42. Registro con estímulo binaural en sujeto 21 (cambio de ITD).	155
Figura B.43. Registro con estímulo diótico en sujeto 22 (control).	156
Figura B.44. Registro con estímulo binaural en sujeto 22 (cambio de ITD).	156
Figura B.45. Registro con estímulo diótico en sujeto 23 (control).	157
Figura B.46. Registro con estímulo binaural en sujeto 23 (cambio de ITD).	157
Figura B.47. Registro con estímulo diótico en sujeto 24 (control).	158
Figura B.48. Registro con estímulo binaural en sujeto 24 (cambio de ITD).	158
Figura B.49. Registro con estímulo diótico en sujeto 25 (control).	159
Figura B.50. Registro con estímulo binaural en sujeto 25 (cambio de ITD).	159
Figura B.51. Registro con estímulo diótico en sujeto 26 (control).	160
Figura B.52. Registro con estímulo binaural en sujeto 26 (cambio de ITD).	160
Figura B.53. Registro con estímulo diótico en sujeto 27 (control).	161
Figura B.54. Registro con estímulo binaural en sujeto 27 (cambio de ITD).	161
Figura B.55. Registro con estímulo diótico en sujeto 28 (control).	162
Figura B.56. Registro con estímulo binaural en sujeto 28 (cambio de ITD).	162
Figura B.57. Registro con estímulo diótico en sujeto 29 (control).	163
Figura B.58. Registro con estímulo binaural en sujeto 29 (cambio de ITD).	163
Figura B.59. Registro con estímulo diótico en sujeto 30 (control).	164
Figura B.60. Registro con estímulo binaural en sujeto 30 (cambio de ITD).	164

Abreviaturas y acrónimos

ANOVA	Análisis de la varianza (<i>analysis of variance</i>).
ANSD	Alteraciones del espectro de la neuropatía auditiva (<i>auditory neuropathy spectrum disorder</i>).
ASSR	Potenciales evocados auditivos de estado estable (<i>auditory steady-state response</i>).
BIC	Componente de interacción binaural (<i>binaural interaction component</i>).
CAE	Conducto auditivo externo.
CAI	Conducto auditivo interno.
CCE	Células ciliadas externas.
CCI	Células ciliadas internas.
dB	Decibelio.
EEG	Electroencefalograma.
ERP	Potenciales relacionados con el evento (<i>event-related potentials</i>).
HF	Formación del hipocampo (<i>hippocampus formation</i>).
HHL	Hipoacusia oculta (<i>hidden hearing loss</i>).
Hz	Hercio.
i.e.	Es decir (<i>id est</i>).
ILD	Diferencia interaural de intensidad (<i>interaural level difference</i>).
IPM-FR	<i>Inter-phase modulation following response</i> .
IRSA	<i>Iterative randomised stimulation and averaging</i> .
ISI	Intervalo interestímulo (<i>interstimulus interval</i>).
ITD	Diferencia interaural de tiempo (<i>interaural time difference</i>).
kHz	Kilohercio.
LNTB	Núcleo lateral del cuerpo trapezoide (<i>lateral nucleus of the trapezoid body</i>).
LSO	Oliva superior lateral (<i>lateral superior olive</i>).
MEMR	Reflejo de los músculos del oído medio (<i>middle ear muscle reflex</i>).
MLR	Potenciales evocados de latencia media (<i>middle latency response</i>).

MMN	Potencial negativo de disparidad (<i>mismatch negativity</i>).
MNTB	Núcleo medial del cuerpo trapezoide (<i>medial nucleus of the trapezoid body</i>).
MOCR	Reflejo olivococlear medial (<i>medial olivocochlear reflex</i>).
MOC	Olivococlear medial (<i>medial olivocochlear</i>).
ms	Milisegundo.
MSO	Oliva superior medial (<i>medial superior olive</i>).
mV	Milivoltio.
NC	Núcleo coclear.
nHL	Nivel sobre el umbral de audición (<i>normal hearing level</i>).
μ Pa	MicroPascal.
PAM	Músculo postauricular (<i>postauricular muscle</i>).
PAMR	Reflejo del músculo postauricular (<i>postauricular muscle reflex o response</i>).
PEA	Potenciales evocados auditivos.
PEATC	Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral.
PLL	Potenciales de latencia larga.
pSTG	Gyrus temporal posterosuperior (<i>posterosuperior temporal gyrus</i>).
RSA	<i>Randomized stimulation and averaging</i> .
RSL	<i>Randomised stimulation level</i> .
s	Segundo.
μ s	Microsegundo.
SNC	Sistema nervioso central.
SNR	Relación señal-ruido (<i>signal to noise ratio</i>).
SPL	Nivel de presión sonora (<i>sound pressure level</i>).
RMS	Raíz cuadrada del valor medio de los cuadrados (<i>root mean square</i>).
μ V	Microvoltio.

Agradecimientos

Quería comenzar agradeciendo a mis directores de tesis Isaac Álvarez y Joaquín Valderrama su gran ayuda, su apoyo y su implicación en este trabajo, además de todo el tiempo que han empleado en resolver mis dudas y en revisar el trabajo. También quería agradecerles a Ángel de la Torre y a José Luis Vargas el haberme encaminado en este proyecto y en su confianza hacia mí. Sin este gran equipo de trabajo no habría sido posible la realización de esta tesis. Además, me gustaría dedicar esta tesis a la memoria del Doctor Don Manuel Sáinz que ha sido un ejemplo de investigación y dedicación a la audiolología y al que le debo mi formación en implantes cocleares.

Una mención especial en mis agradecimientos es para todos los voluntarios y voluntarias que han colaborado en el registro de las pruebas y que pacientemente se han sometido una, dos y muchas veces a las interminables sesiones de exploración. Familiares, amigos y compañeros de trabajo que desinteresadamente me han cedido una parte de su tiempo. Os lo agradezco de todo corazón (y no se me ha olvidado la invitación a la cerveza).

Gracias al servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario San Cecilio y al CITIC la Universidad de Granada por dejarme usar sus instalaciones y material para el registro de las pruebas. Gracias también a los proyectos de investigación “Towards Speech-elicited Auditory Evoked Potentials” (Speech-AEPs, PID2020-119073GB-I00, Ministerio de Ciencia e Innovación), “Evaluación electrofisiológica objetiva y subjetiva del beneficio de la percepción binaural en normoyentes y portadores de implante coclear” (BINAURAL-EVAL, B-TIC-382-UGR20, Programa Operativo FEDER Andalucía 2014-2020) y “Mastering 5G: deep learning and smart infrastructure communications for a secure connected society” (MAGIC-5G, EQC2019-005605-P, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades) que han contribuido al desarrollo de esta tesis.

Muchísimas gracias a mi familia y amigos por su apoyo incondicional, por todo el ánimo que me han infundido cuando quería tirar la toalla y por soportar mis quejas y mi mal humor. En especial quería agradecerles a mis padres su confianza ciega en mí y su amor. Siempre habéis sido para mí un ejemplo de trabajo y de superación y gracias a vosotros he llegado a ser la persona y la profesional que soy hoy.

Solo me queda agradecerles y dedicarles este trabajo a las dos personas más importantes de mi vida: Julia y Diego.

Julia, muchísimas gracias por hacerme ver lo bonita que podía ser la vida y enseñarme a ser mejor persona. Eres el motivo por el que me levanto cada mañana y que me da fuerzas para seguir trabajando y convertirme en la persona que quiero llegar a ser. Gracias por tu amor, tu sonrisa y por esa mirada tan maravillosa que tienes.

Diego, muchísimas gracias por tu amor, tu paciencia y tu cariño. Me has permitido tener tiempo para poder realizar este proyecto y nunca podré agradecerte lo suficiente tus palabras de ánimo y de aliento cuando creía que no podía más. Gracias por cuidarnos a Julia y a mí, por ser el mejor padre del mundo y el mejor compañero de vida que jamás pude imaginar.

Capítulo 1.

Introducción

1.1. Objetivos de la tesis

El **objetivo principal** de esta tesis es el desarrollo de nuevas estrategias de registro de potenciales evocados auditivos (PEA) que (1) favorezcan la detección visual de la respuesta neuronal, y (2) proporcionen nuevos indicadores de audición binaural. Para conseguir este objetivo, se han planteado los siguientes **objetivos específicos**:

- ◆ Validación de un sistema para el registro de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC), potenciales de latencia media (MLR, por sus siglas en inglés *middle latency response*) y potenciales de latencia larga (PLL). Este sistema incluirá tanto el diseño y la construcción de un equipo portátil, flexible y económico, como el desarrollo de las diferentes estrategias de estimulación y procesamiento de las respuestas evocadas necesarias para poder adentrarnos en el funcionamiento del sistema auditivo.
- ◆ Diseñar un estudio experimental en el que se comparen en sujetos normo-oyentes los resultados de registro de PEATC obtenidos con el modelo de estimulación convencional y un nuevo modelo de estimulación en el que el nivel del estímulo se presenta de manera aleatorizada (RSL, por sus siglas en inglés *randomised stimulation level*), en vez de presentarlos de manera secuencial como en la estimulación convencional.
- ◆ Evaluar el nivel de confort auditivo de la nueva estrategia de estimulación aleatorizada RSL mediante una encuesta, comparándola con la estimulación convencional.
- ◆ Evaluar la preferencia del personal clínico experimentado en cuanto al modelo de estimulación convencional y el modelo aleatorizado RSL mediante una encuesta.
- ◆ Diseñar un estudio experimental que permita el registro de una respuesta transiente sensible a diferencias interaurales de tiempo (ITD, por sus siglas en inglés *interaural time differences*), en el que se identifiquen los centros generadores.
- ◆ Valorar el potencial clínico de la nueva metodología para obtener la respuesta neuronal a las diferencias de ITD como medida objetiva de percepción binaural.

1.2. Principales aportaciones

Las principales aportaciones de esta tesis son:

- ◆ Se ha desarrollado una metodología de registro de PEATC con estimulación aleatorizada en intensidad o RSL, que presenta una serie de ventajas respecto a la técnica de registro convencional. RSL permite usar la estrategia de seguimiento de la respuesta de los componentes de los PEATC desde el inicio de la prueba, lo cual facilita la detección de respuesta neuronal y la identificación de las componentes de la respuesta. Las ondas de los PEATC obtenidas mediante el modelo convencional y RSL presentan una morfología similar, lo cual demuestra la compatibilidad de RSL con la técnica convencional a la hora de obtener el registro de los componentes de los PEATC, algo esencial para trasladar RSL a la práctica clínica.
- ◆ Se ha comparado el grado de confort auditivo entre los estímulos presentados por el modelo convencional y RSL mediante una encuesta online que se ha completado por un grupo amplio de voluntarios. Los participantes reportaron que el estímulo de RSL era más confortable que el estímulo convencional. Este resultado podría tener importantes implicaciones en la práctica clínica, pues sugiere que el uso de RSL podría evitar alteraciones del registro asociadas con la incomodidad del paciente como la presencia del reflejo del músculo postarauricular (PAMR, del inglés *postauricular muscle reflex*) o que la prueba se interrumpa debido a esa incomodidad sobre todo en sujetos no colaboradores, como niños.
- ◆ Se ha diseñado una encuesta online para valorar la opinión de un grupo de audiólogos expertos sobre la rapidez y la facilidad para detectar la respuesta neuronal entre el modelo convencional de estimulación y RSL. Los audiólogos expertos encontraron que el modelo RSL proporciona una mayor facilidad y rapidez para detectar la respuesta neural. Esto podría permitir disminuir el tiempo de realización de la prueba, por lo que se podría aumentar el número de pruebas realizadas a lo largo del día acortando de ese modo la lista de espera de esas pruebas funcionales.
- ◆ Se ha diseñado un ensayo experimental con voluntarios sanos con dos situaciones: una en la que se simuló que la fuente de sonido se encontraba en el lado izquierdo o derecho con cambios aleatorios de ITD de $\pm 480 \mu\text{s}$, y otra a modo de control en la que se registraron respuestas con ITD a $0 \mu\text{s}$. Esta experimentación ha permitido la obtención de dos respuestas transientes: una respuesta neuronal asociada a un tono enventanado (estimulación dióptica) y una respuesta neuronal asociada al cambio de ITD (estimulación binaural). Los resultados de este estudio muestran por primera vez la respuesta completa de la vía auditiva asociada a un estímulo binaural que incorpora cambios de ITD, permitiendo obtener con estas respuestas unas medidas de binauralidad objetivas y reproducibles entre los diferentes sujetos. Este tipo de representación permite identificar los centros generadores de la vía auditiva, ya que las respuestas son transientes. Esta técnica es muy prometedora para caracterizar problemas auditivos que actualmente no pueden diagnosticarse, ya que la audición binaural tiene un papel fundamental en la distinción de las diferentes fuentes sonoras y en la inteligibilidad de la voz en ambientes ruidosos.
- ◆ Se ha evaluado un posible efecto de la edad y del género en las medidas electrofisiológicas de las respuestas a los estímulos binaurales con o sin cambios

1. INTRODUCCIÓN

de ITD. Se ha realizado un análisis de regresión lineal entre la edad y la amplitud de los componentes de registro, obteniendo como resultado que la edad tiene un efecto estadísticamente significativo en la amplitud de los componentes corticales. Por otro lado, al comparar la latencia y la amplitud de los componentes de las repuestas entre los hombres y las mujeres se ha observado un aumento de la amplitud de la onda V en las mujeres, siendo el resto de los componentes similares en amplitud y latencia. Estos resultados coinciden con los resultados descritos previamente en la literatura en estudios similares.

- ◆ Se ha empleado un algoritmo de deconvolución multi-respuesta basado en un procedimiento conocido como IRSA (por sus siglas en inglés, *iterative randomised stimulation and averaging*, (Valderrama et al. 2016, de la Torre et al. 2019)), el cual ha sido desarrollado por nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Granada y que permite obtener un registro de PEA con altas tasas de estimulación. Este tipo de registro tiene como ventaja poder observar los mecanismos de adaptación neuronal lentos y rápidos. Esta metodología permite utilizar tasas de estimulación superiores al máximo establecido en la técnica convencional (10 Hz para MLR y 100 Hz para PEATC), lo cual incrementa considerablemente la flexibilidad en el diseño experimental. Esto ha permitido el desarrollo de las técnicas RSL y binaurales propuestas en esta tesis.
- ◆ Se han representado las repuestas obtenidas en el eje de tiempo en escala logarítmica utilizando un filtrado dependiente de la latencia, también desarrollado por nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Granada (de la Torre et al., 2020). Esta nueva forma de representación de PEA se aleja de la representación convencional, en la que los potenciales de la vía auditiva se presentan de manera separada. La representación en escala logarítmica permite una visualización integral de todos los potenciales de la vía auditiva, añadiendo más información que la representación convencional.

1.3. Producción científica

Publicaciones en revistas indexadas en el Journal Citation Report:

- ◆ Martínez, M., Valderrama, J., Álvarez, I. M., de la Torre, A., Vargas, J. L. (2022). Auditory brainstem responses obtained with randomised stimulation level. *International Journal of Audiology*, 1-8. doi: 10.1080/14992027.2022.2047233.

Contribuciones en congresos internacionales:

- ◆ Martínez, M., Álvarez, I., Valderrama, J., Vargas, J., de la Torre, A. (2021). Recording auditory brainstem responses with randomized stimulation level, en: XXVII International Evoked Response Audiometry Study Group Biennial Symposium, comunicación oral (14 Junio – 9 Julio, 2021), p. 62. URL: <https://ierasg21.com>.
- ◆ Martínez, M., Valderrama, J., Álvarez, I., Vargas, J.L., de la Torre, A. The transient response to interaural time differences, en: XXVII International Evoked

Contribuciones en congresos nacionales:

- ◆ Martínez, M., Álvarez, I., Moreno, S., Vargas, J. Nuevas estrategias de registro de potenciales evocados auditivos del tronco cerebral y de latencia media en: 69 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, comunicación oral (19-22 octubre 2018).
- ◆ Martínez, M., Álvarez, I., Valderrama, J., de la Torre, A., Ruiz, J., Vargas, J. Registro de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral mediante estimulación aleatorizada en intensidad, en: 70 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello- V Congreso AIAORL, comunicación oral (3-6 octubre 2019).
- ◆ Martínez, M., Álvarez, I., Valderrama, J., de la Torre, A., Ruiz, J., Vargas, J. Análisis de la percepción biaural mediante el registro de potenciales evocados auditivos en: 70 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello- V Congreso AIAORL, comunicación oral (3-6 octubre 2019).
- ◆ Martínez, M., Valderrama, J., Álvarez, I., Vargas, J., de la Torre, A. Respuesta transitoria a las diferencias interaurales de tiempo en: 73 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, comunicación oral (13-15 octubre 2022).
- ◆ Martínez, M., Valderrama, J., Álvarez, I., Vargas, J., de la Torre, A. Valor clínico de los potenciales evocados auditivos obtenidos con niveles de estimulación aleatorizados en: 73 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, comunicación oral (13-15 octubre 2022).

1.4. Organización de la tesis

Esta tesis doctoral se organiza en cuatro capítulos y dos apéndices cuyo contenido se presenta a continuación.

En el capítulo 1 se describen los objetivos de la tesis, las aportaciones y la producción científica derivadas de esta tesis.

En el capítulo 2 se presenta el estado del arte de los temas principales que se desarrollan en la tesis. Inicialmente se hace una descripción de la anatomía y fisiología de la vía auditiva, incluyendo el funcionamiento de la corteza auditiva de forma pormenorizada. Este capítulo incluye una clasificación de los distintos tipos de PEA que existen explicando cada una de sus componentes y sus utilidades clínicas. Por último, se describen los distintos elementos y procedimientos necesarios para un adecuado registro de potenciales evocados auditivos, así como una explicación de los procesos matemáticos empleados para el registro de potenciales empleados en esta tesis.

En el capítulo 3 se presenta el estudio centrado en la estimulación aleatorizada en intensidad o RSL, una nueva forma de estimulación que permite visualizar simultáneamente las ondas de PEATC obtenidas mediante diferentes intensidades desde el inicio de la prueba, lo cual proporciona una visualización más rápida de todo el proceso

1. INTRODUCCIÓN

de registro de PEATC. Se compara el modelo convencional con el nuevo modelo RSL mediante un estudio en voluntarios sin pérdida de audición ni problemas auditivos y se observa que las ondas obtenidas con ambos modelos son comparables. Se realiza una encuesta de confort auditivo a un grupo amplio de voluntarios obteniendo que los resultados de confort auditivos son favorables al modelo RSL frente al modelo convencional. También se presenta una encuesta online que evalúa el nivel de preferencia de un grupo de audiólogos expertos entre el modelo convencional y RSL según la facilidad y el tiempo empleado para detectar la respuesta neural.

En el capítulo 4 se presenta una nueva metodología que permite obtener respuestas transientes asociadas con las diferencias interaurales de tiempo o ITD. Esto conlleva la obtención de unas medidas de binauralidad objetivas y reproducibles entre los diferentes sujetos. Además, se puede ver la respuesta en los centros generadores de la vía auditiva. Se ha valorado la asociación de la edad y del sexo con la amplitud y la latencia de los componentes obtenidos con estas respuestas transientes.

El capítulo 5 recoge un resumen del contenido de la tesis, las principales aportaciones y conclusiones alcanzadas. Además, se plantean una serie de líneas de trabajo futuras para la continuidad de los resultados obtenidos.

El material suplementario se organiza en dos apéndices:

- ◆ Apéndice A incluye la encuesta diseñada para comparar el confort auditivo entre los dos métodos de estimulación auditiva, la encuesta de estimación del umbral auditivo y enlaces a videos, los datos sin procesar de la puntuación SNR de los participantes, de los métodos de estimulación y del umbral auditivo y las secuencias de los videos recreando el proceso de registro de PEATC obtenido mediante RSL y el método convencional, tanto con estimulación ascendente como descendente. Este apéndice se asocia con el capítulo 3 de la tesis.
- ◆ Apéndice B presenta las imágenes de registro de cada sujeto en condiciones de cambio de ITD y control. Este apéndice se asocia con el capítulo 4 de la tesis.

1.5. Aprobación del comité ético

Las sesiones de registro se llevaron a cabo de acuerdo al Código de Ética de la World Medical Association en la Declaración de Helsinki. Los registros se realizaron en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada y en el Centro de Investigación en Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones de la Universidad de Granada (CITIC-UGR). El protocolo de registro fue aprobado por el Comité de Ética (CEIM/CEI Provincial de Granada) con fecha de 18/12/2018. Todos los sujetos explorados durante las sesiones de registro en los experimentos de esta tesis doctoral fueron voluntarios. A todos se les informó detalladamente sobre el protocolo del experimento y sobre los posibles efectos adversos.

Capítulo 2.

Fundamentos del registro de potenciales evocados auditivos

2.1. Fisiología de la audición

Desde un punto de vista mecánico, el oído es un transductor de señal que capta una perturbación del medio, la propaga, la modifica y la transforma en señal eléctrica para enviarla al cerebro que la procesa, la interpreta y le da sentido (Gil-Carcedo & Vezdate, 2001). En nuestro entorno el medio más común de propagación de la perturbación es el aire, que transmite la vibración en sentido longitudinal (en el mismo sentido de la vibración que presenta el emisor de la señal auditiva) (Betancourt & Dalmau, 2014).

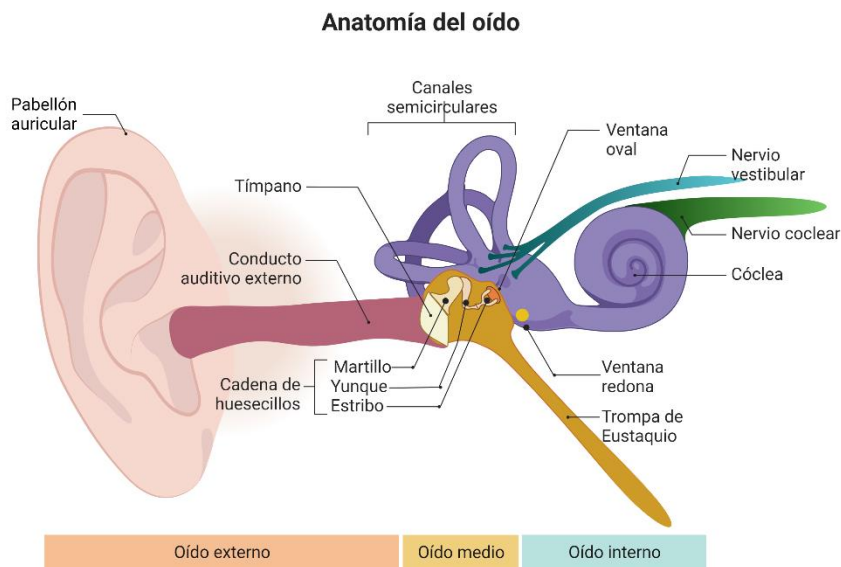


Figura 2.1. Anatomía del oído. Creado con BioRender.com.

El oído u órgano de la audición permite percibir el estímulo sonoro físico en 3 etapas:

- ◆ Transmisión o conducción de la energía física del estímulo sonoro captada en el pabellón auditivo hasta el órgano de Corti.
- ◆ Transformación de la energía mecánica en energía eléctrica en el órgano de Corti para transferirla al nervio auditivo. Este fenómeno se conoce como transducción.
- ◆ Envío de la energía eléctrica mediante las vías nerviosas desde el órgano de Corti hasta la corteza cerebral, a nivel de las áreas auditivas del lóbulo temporal (Gil Carcedo et al., 2004).

En la Figura 2.1 se pueden observar las distintas partes de las que se compone el oído: el oído externo con el pabellón auricular y el conducto auditivo externo, el oído medio con la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo) y la trompa de Eustaquio, y el oído interno con los canales semicirculares y la cóclea. Además, se pueden observar los nervios coclear y vestibular que llevan la información de la audición y del equilibrio hacia la corteza cerebral.

2.1.1. Oído externo

El pabellón auricular recoge las ondas sonoras y permite que converjan hacia el conducto auditivo externo (CAE), conduciéndolas hacia la membrana timpánica. Está formado por cartílago recubierto por piel que presenta una serie de salientes y depresiones que rodean una zona cóncava que se denomina concha auricular tal y como se puede apreciar en la Figura 2.1. Este pabellón auricular contribuye a la localización de la procedencia del sonido. Tenemos dos pabellones auditivos separadas por la cabeza (que se comporta como una pantalla acústica), y hace que el sonido llegue a ambos oídos con una diferencia temporal y de fase, permitiendo localizar el sonido en el plano horizontal (Gonzalez & Machimbarrena, 2001). Del mismo modo, los repliegues del pabellón, en particular los de la concha auditiva, permiten localizar el sonido en el plano vertical (López-Poveda & Meddis, 1996).

El conducto auditivo externo tiene una función de conducción de la onda sonora hacia el oído medio, además de un efecto resonante, permitiendo que se refuercen las frecuencias entre 2000 y 5000 Hz y también transforma las ondas sonoras esféricas en planas (Gil Carcedo et al., 2004). Además, su morfología sinusoidal reduce la impedancia del sonido si se compara respecto a un conducto rectilíneo (Vallejo et al., 2006).

2.1.2. Oído medio

Se compone de tres partes desde el punto de vista anatómico (Figura 2.1), que están recubiertas de epitelio mucoso respiratorio:

- ◆ Caja timpánica: Donde se localiza la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo), junto con los músculos y ligamentos que se encargan de la articulación y movimiento de la cadena. Tiene seis paredes constituidas por la membrana timpánica (pared lateral), promontorio (pared medial), suelo de la fosa craneal media (pared superior), zona del golfo de la yugular (pared inferior), zona de la trompa de Eustaquio (pared anterior) y mastoides (pared posterior).
- ◆ Cavidades mastoideas: Área de neumatización de la mastoides.
- ◆ Trompa de Eustaquio: Conducto que comunica con la rinofaringe y que permite equiparar la presión de la cavidad timpánica con la del conducto auditivo externo.

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

Las principales funciones auditivas del oído medio son:

Transformación de la onda acústica en vibración mecánica

Las moléculas de aire del CAE al vibrar producen un desplazamiento de la membrana timpánica, que genera el movimiento de la cadena de huesecillos. El martillo se encuentra firmemente anclado a la membrana timpánica y se articula con el yunque, que a su vez se articula con el estribo mediante la articulación incudoestapedial. Por su parte, el estribo se une a la ventana redonda por medio del ligamento anular de Rudinger. De esta manera, cuando vibra el tímpano, se transmite la vibración desde la cadena de huesecillos hasta la ventana oval, que generará un movimiento en los líquidos laberínticos.

Adaptación de las impedancias entre el medio aéreo y el medio líquido del oído interno

La impedancia se define como la resistencia acústica que opone un medio y depende de la densidad y la elasticidad de ese medio (Betancourt & Dalmau, 2014). El medio líquido tiene las moléculas con menor elasticidad y por ello su impedancia es mayor (40-50 veces mayor) que el medio aéreo (Gil-Carcedo, 1995; Paparella & Shumrick, 1987). Es necesario la existencia de un sistema de emparejamiento entre las diferentes impedancias del medio aéreo y líquido para optimizar la transferencia de energía entre los dos medios (de lo contrario la transferencia de energía sería ineficiente, pues la mayor parte de la energía se reflejaría en el cambio de medio). La adaptación de impedancias en el oído medio se consigue gracias a dos mecanismos:

1. Diferencia de tamaño entre la membrana timpánica y la ventana oval: Es una diferencia 20:1 que genera un incremento de la presión total final de hasta 24 veces más sobre la ventana oval, de modo que se obtiene una ganancia de hasta 27 dB (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007b). De este modo se iguala la menor impedancia del medio aéreo de la caja timpánica con la mayor impedancia del medio líquido del oído interno.
2. Acción de los músculos del martillo y del estribo: El músculo del martillo tensa el tímpano y provoca la proyección de la platina del estribo sobre la ventana oval. Por su parte, el músculo del estribo, desplaza la platina hacia afuera, lo que desplaza lateralmente el conjunto yunque-martillo-tímpano haciendo que disminuya la tensión de la membrana timpánica (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007b). Así, según la intensidad y la frecuencia que tenga el sonido, se aumenta o disminuye la contracción o relajación de estos músculos, produciendo un aumento o descenso de la impedancia del sistema frente al paso del sonido. De este modo, se modifica la transmisión hasta la ventana oval (Gil-Carcedo, 1995). Cuando aumenta la rigidez del sistema tímpano-osicular, se incrementa la impedancia de forma inversamente proporcional a la frecuencia del sonido (a menor frecuencia mayor impedancia y viceversa). Por ello los sonidos graves se transmiten peor cuando los músculos del oído se contraen, mientras que los sonidos agudos se transmiten mejor. Esto se puede interpretar como que la contracción de estos músculos tiene un papel de filtro frecuencial que facilita el paso de sonidos agudos (frecuencias conversacionales) y dificulta el paso de sonidos graves (ruido), ayudando a una mejor comprensión del lenguaje hablado (Gil Carcedo et al., 2004).

Protección del oído interno ante sonidos de intensidad extrema

Se producen mediante dos mecanismos. En 1965, Békesy demostró que el tímpano vibra de manera diferente ante sonidos de diferentes tonos, de manera que hasta los 2400 Hz el tímpano vibra como un cono rígido al completo, y conforme se aumenta la frecuencia, la membrana pierde rigidez y cada vez se acerca más la vibración a la zona del margen inferior (Gil Carcedo et al., 2004). Esto supone un sistema de protección para grandes intensidades y altas frecuencias (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007b).

En situación de escucha binaural, nuestros oídos no funcionan como dos receptores aislados el uno del otro, sino que están conectados mediante el reflejo olivococlear medial (MOCR) contralateral (Guinan 1996; Guinan 2006). Por tanto, el cerebro podría modular la respuesta de cada uno de los dos receptores auditivos, en función de la estimulación recibida por el oído contralateral mediante la activación del MOCR contralateral. Mediante este sistema reflejo, el cerebro, tiene la capacidad de modular la respuesta coclear. Las fibras del haz olivococlear medial (MOC) se proyectan hasta las células ciliadas externas (CCEs) cambiando su motilidad y las características de la amplificación coclear (Guinan 2006; Guinan 2010). Es esta amplificación la que determina las características no lineales de la respuesta coclear. Las fibras del haz MOC pueden ser activadas de manera refleja por sonidos ipsilaterales o contralaterales. El MOCR es, por tanto, probablemente activado de manera natural según los estímulos recibidos binauralmente, y modula las características de la respuesta coclear de manera dinámica.

Otro mecanismo de defensa frente a sonidos intensos es el reflejo de contracción de los músculos del oído medio (*middle ear muscle reflex* o MEMR). Estos sonidos intensos producen una contracción de los músculos que supone una respuesta refleja bilateral y sinérgica. Algunos autores consideran este mecanismo como un sistema de protección exclusivamente (Decraemer et al., 1991), mientras que otros consideran que es una función mixta de acomodación y protección (Goode et al., 1994). Sin embargo, resulta paradójico pensar que este mecanismo sea exclusivamente de protección, ya que durante la contracción muscular se incrementa la rigidez del sistema tímpano-osicular, aumentando la impedancia. Este aumento de la impedancia es inversamente proporcional a la frecuencia del sonido (a menor frecuencia del sonido mayor impedancia y viceversa). Por ello, los sonidos graves se transmiten peor cuando los músculos del oídos se contraen, pero se permite un mejor paso de los sonidos agudos (Gil Carcedo, 2011). De esta situación se puede interpretar que cuando se produce el MEMR, se facilita el paso de los sonidos agudos (frecuencias conversacionales) dificultando el paso de sonidos graves (ruido), permitiendo una selección frecuencial y una mejor comprensión del lenguaje hablado (Vallejo et al., 2010).

Mantenimiento del equilibrio de presiones aéreas entre ambos lados de la membrana timpánica

Este equilibrio se mantiene mediante dos sistemas: sistema neumático temporal de la mastoides y la trompa de Eustaquio.

La función de la trompa de Eustaquio es igualar las presiones dentro y fuera de la caja timpánica. Se compone de una porción ósea y de una porción fibrocartilaginosa que en condiciones normales se encuentra ocluida, aislando a la caja timpánica. Se produce un intercambio gaseoso en el oído medio mientras la trompa se encuentra cerrada, saliendo oxígeno y entrando CO₂. De este modo se disminuye la presión dentro de la cavidad timpánica, lo que estimula al nervio cuerda del tímpano que cruza la caja timpánica. Este

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

nervio estimula a las glándulas salivares aumentando la secreción de saliva, lo que induce el movimiento de deglución. Con este movimiento se produce la apertura de la trompa de Eustaquio haciendo que el aire entre en la caja timpánica, de manera que se regula la presión.

Cuando se produce un bloqueo de la apertura de la trompa, se altera el intercambio de presiones en el interior del oído medio, generando presiones negativas (ototubaritis) o acúmulo de secreciones (otitis medias). Es necesario el tratamiento de los agentes causales del bloqueo de la trompa para reestablecer el intercambio de presiones con normalidad.

2.1.3. Oído interno

Está compuesto por una serie de cavidades que se localizan en el hueso temporal y se denominan laberinto óseo. El laberinto óseo a su vez contiene en su interior una serie de estructuras membranosas denominadas laberinto membranoso y que se encarga de alojar los receptores sensoriales tanto del equilibrio como de la audición (Carricondo Orejana et al., 2014). El receptor auditivo se localiza en el laberinto anterior, a nivel de una estructura específica de los mamíferos que se denomina cóclea (Carricondo Orejana et al., 2014). La cóclea es un tubo que se dispone en forma helicoidal en torno a un eje llamado modiolo. Tiene dos orificios que se cierran por membranas y que se denominan ventana redonda y ventana oval (cerrada por el estribo) y que son fundamentales en la transducción del sonido a nivel de la cóclea. El laberinto óseo se encuentra relleno de un líquido que se denomina perilinfa y que es rico en iones de sodio (Na^+), mientras que el laberinto membranoso tiene endolinfa que es rica en iones de potasio (K^+). Entre ambos líquidos se genera una diferencia de potencial llamado potencial endococlear de unos 100-120 mV. Este potencial debe mantenerse para el correcto funcionamiento del receptor auditivo porque supone la base de la activación electrofisiológica de las células del órgano de Corti (Gil-Loyzaga & Pujol, 2010).

En el interior de la cóclea, a nivel del laberinto membranoso se diferencian tres rampas: vestibular, coclear y timpánica como se aprecia en la Figura 2.2. La rampa vestibular y coclear se separan por la membrana de Reissner y la rampa timpánica y la coclear se separan por la membrana basilar. Las rampas vestibular y timpánica se encuentran rellenas de perilinfa y están comunicadas por un orificio denominado helicotrema en el ápex de la cóclea; y la rampa coclear se encuentra rellena de endolinfa (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007a). La rampa coclear tiene una forma triangular y se constituye por la estría vascular a nivel lateral, la membrana de Reissner a nivel superior y la membrana basilar a nivel inferior, que sustenta al órgano de Corti (Figura 2.2). La estría vascular va a encargarse de la producción de la endolinfa hacia la rampa coclear.

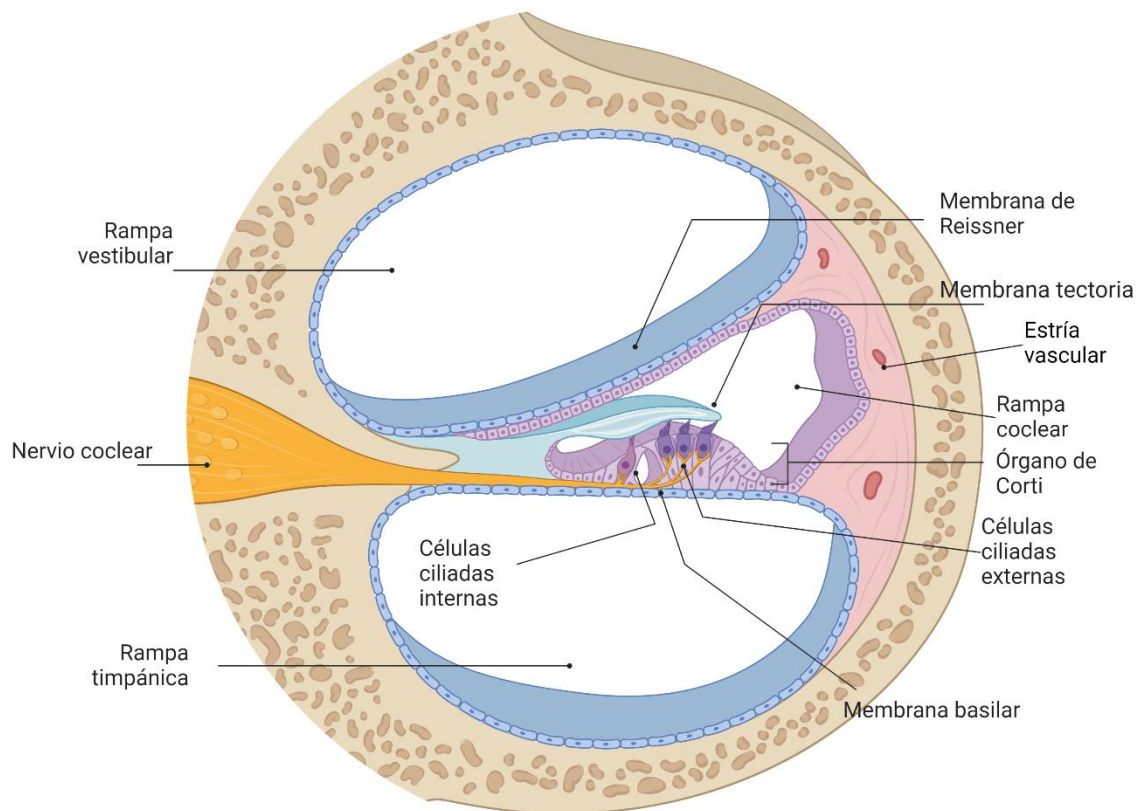


Figura 2.2. Corte sagital de la cóclea, visualizando las rampas timpánica, coclear y vestibular con el órgano de Corti. Creado con BioRender.com.

El **órgano de Corti** es el sitio en el que se localiza el epitelio neurosensorial auditivo y se forma por dos tipos de células: células de soporte y células sensoriales (células ciliadas) como se puede observar en la Figura 2.3. Está cubierto por una membrana de colágeno y glicoproteínas denominada membrana tectoria. Las células ciliadas son mecanorreceptores, detectan señales mecánicas y las transducen en señales eléctricas (Carricondo Orejana et al., 2014). En su porción superior presentan una serie de estereocilios que se mueven en conjunto permitiendo la activación celular con el movimiento. Hay dos tipos de células ciliadas: células ciliadas internas (CCI) y células ciliadas externas (CCE). Las CCI se disponen en una hilera en la zona interna del órgano de Corti y tienen sinapsis fundamentalmente con las fibras aferentes del ganglio espiral coclear (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007a; Gil-Loyzaga & Pujol, 2010). Las CCE se disponen en tres hileras en la zona externa del órgano de Corti y reciben sinapsis fundamentalmente de las neuronas tipo II del ganglio espiral coclear y del fascículo eferente medial del complejo olivar superior (Gil-Loyzaga & Poch Broto, 2007a; Gil-Loyzaga & Pujol, 2010).

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

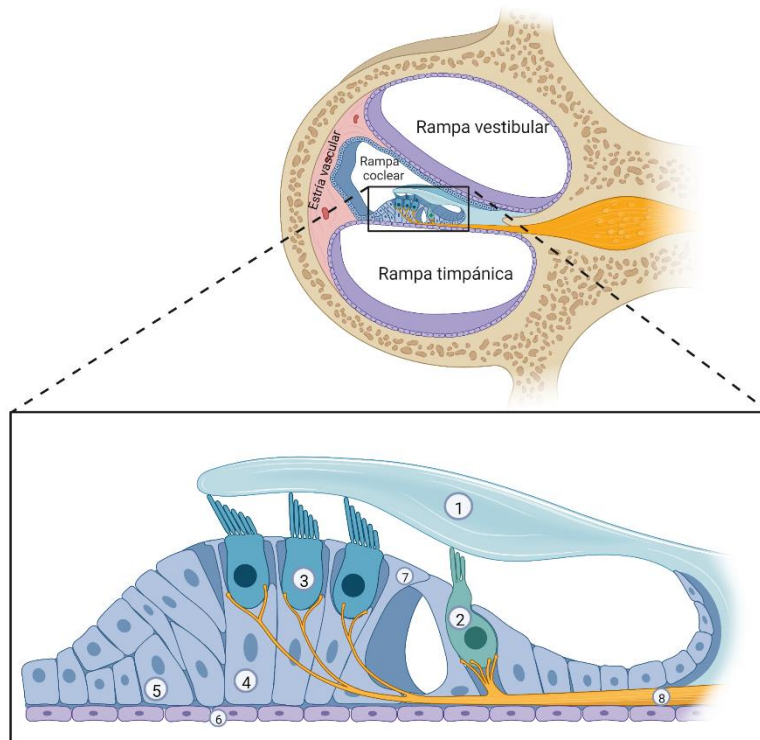


Figura 2.3. Órgano de Corti: 1. Membrana de Reissner, 2. Célula ciliada interna, 3. Célula ciliada externa, 4. Célula de Deiters (sostén), 5. Célula de Hensen (sostén), 6. Membrana basilar, 7. Túnel de Corti, 8. Nevio coclear. Creado con BioRender.com.

En la cóclea se convierten las señales acústicas en impulsos eléctricos que se interpretan por el sistema nervioso central (SNC). Además, permite discriminar los distintos sonidos según su frecuencia, se codifican en el tiempo según su cadencia y se filtran para una mejor comprensión (Gil Carcedo et al., 2004). En la función de la cóclea podemos diferenciar tres períodos: mecánica coclear, micromecánica coclear y transducción o transformación de la energía mecánica en energía bioeléctrica (Sichel et al., 2002).

Mecánica coclear

Se inicia por la entrada de la onda sonora por la ventana oval con los movimientos de pistón del estribo. De esta manera se produce una vibración de la perilinfa de la rampa vestibular que se transmite hasta el ápex de la cóclea y llega al helicotrema. Mientras se transmite la vibración por la rampa vestibular, también se produce una vibración en la membrana de Reissner que transmite la vibración a la rampa coclear, produciendo a su vez una vibración en la membrana basilar. El movimiento que se produce en la membrana basilar es ondulatorio y sincrónico con la frecuencia del estímulo sonoro. Además, esta onda viajera tiene una amplitud que aumenta progresivamente hasta alcanzar un punto máximo de amplitud. Cada frecuencia del estímulo sonoro es capaz de estimular de forma máxima y única una zona de la rampa coclear, siendo las frecuencias más agudas en la zona más basal y las frecuencias más graves en la zona apical (teoría tonotópica de Von Bekesy). Esto se debe a que la membrana basilar es más ancha en su inicio y se estrecha conforme se aproxima al helicotrema, de este modo se facilita que las frecuencias de menor número de ciclos por segundo (más graves), que tienen un recorrido más largo, estimulen la zona apical de la cóclea y los sonidos más agudos la zona basal (Casamitjana Claramunt, 2013).

Para que se produzca el movimiento de pistón del estribo con el movimiento de la ventana oval tiene que existir una zona elástica que se desplace en sentido opuesto al de la ventana oval ya que los líquidos no se comprimen. Esto se lleva a cabo por la membrana de la ventana redonda y se conoce como juego de ventanas.

Micromecánica coclear

La activación de las células ciliadas se asocia con los movimientos que sufren sus cilios por la onda viajera de la membrana basilar. Este movimiento origina un desplazamiento del órgano de Corti en el plano vertical y que se genere un cizallamiento de los cilios de las CCE con la membrana tectoria. Además, se produce un movimiento de la endolinfa en la superficie del órgano de Corti que desencadena un movimiento de los cilios de las CCI también. Más del 90% de las fibras aferentes del nervio coclear hacen sinapsis con las CCI, ya que su función es la de recibir información vibratoria y la transforman en un impulso eléctrico. Por otro lado, la gran mayoría de las fibras eferentes contactan con las CCE, ya que actúan como modulador del SNC (Gil Carcedo et al., 2004). Cuando se contraen las CCE acercan y provocan el contacto de la membrana tectoria sobre los cilios de las CCI, generando su despolarización.

Transducción

Es la transformación de la energía mecánica que actúa sobre los cilios de las células ciliadas en energía bioeléctrica (Gil Carcedo et al., 2004). El movimiento de los cilios de las CCI al inclinarse hacia la estría vascular provoca la apertura de los canales de potasio que al entrar a la célula producen que se despolarice y se activen los canales de calcio. Esta salida de calcio hace que se liberen neurotransmisores al espacio sináptico, estimulando al nervio coclear que transmite el estímulo a la vía auditiva (Casamitjana Claramunt, 2013).

2.1.4. Vía auditiva

La vía auditiva se compone de diferentes estaciones en las que tienen lugar diversas conexiones y cruces entre las distintas neuronas que la conforman. Su función es transmitir el impulso auditivo desde el órgano de Corti hasta la corteza auditiva. Se va a configurar por las siguientes estaciones que se encuentran representadas en la Figura 2.4:

1. Ganglio de Corti y nervio auditivo.
2. Núcleos cocleares.
3. Complejo olivar superior.
4. Núcleo del lemnisco lateral.
5. Colículo inferior.
6. Cuerpo geniculado medial del tálamo.
7. Corteza auditiva.

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

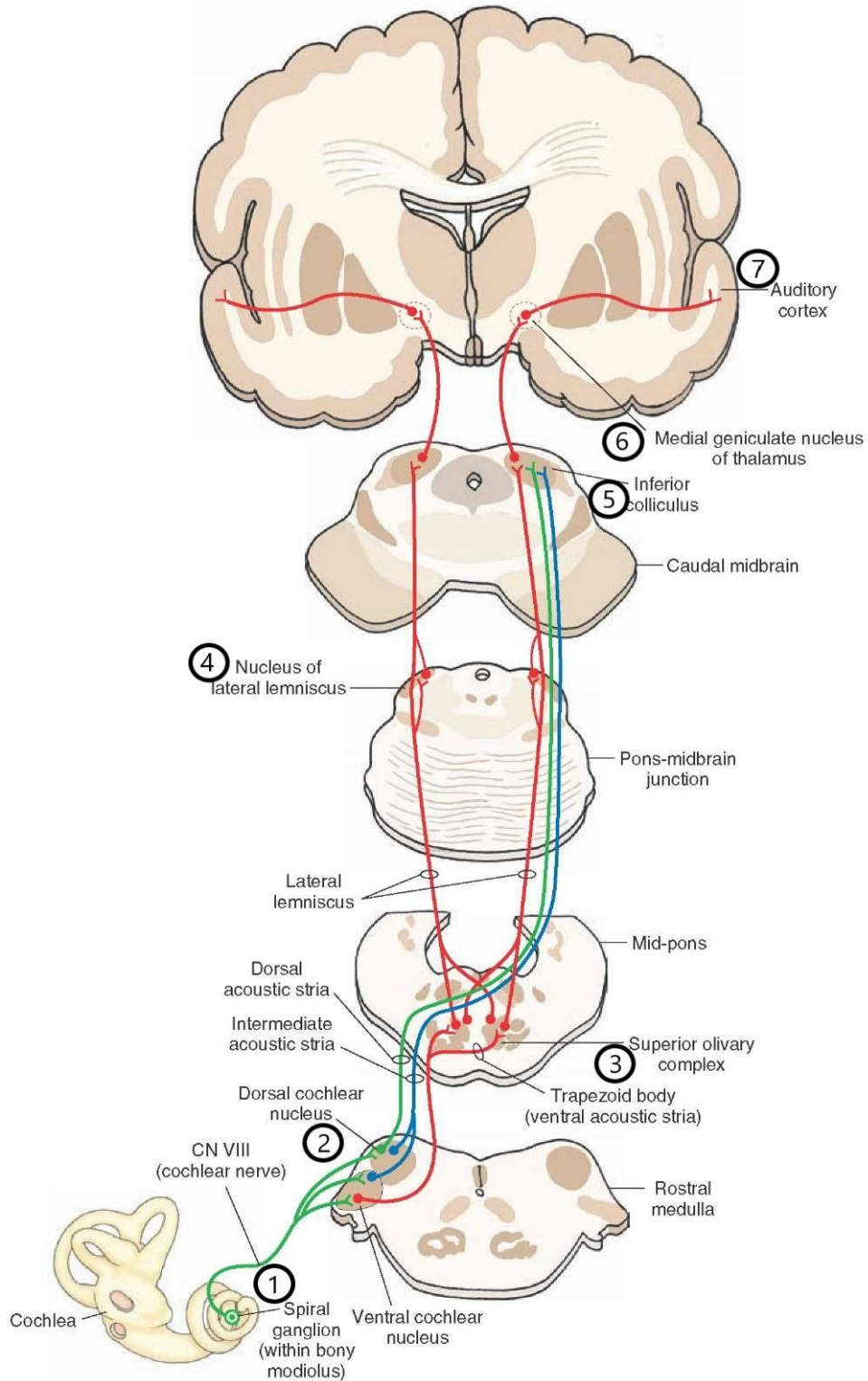


Figura 2.4. Representación de las diferentes estaciones de la vía auditiva. 1- Ganglio de Corti y nervio auditivo, 2- Núcleos cocleares, 3- Complejo olivar superior, 4- Núcleo del lemnisco lateral, 5- Colículo inferior, 6- Cuerpo geniculado medial del tálamo, 7- Corteza auditiva. En verde se representa la vía aferente, en rojo se representa la vía eferente y en azul la inhibición sobre los núcleos cocleares. Modificada de:

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:The_Auditory_Pathway.jpg

2.1.4.1. Ganglio de Corti y nervio auditivo

Las primeras neuronas de la vía auditiva se localizan en el ganglio espiral de Corti y van a contactar con los núcleos cocleares (siguiente estación de la vía auditiva) mediante el nervio vestibulococlear. Se caracterizan por ser células bipolares, que emiten sus prolongaciones hacia las células ciliadas. El nervio vestibulococlear, también conocido como VIII par craneal, se compone de la unión de los diferentes axones de las primeras neuronas de la vía auditiva y entra en el interior del cráneo a través del cuadrante antero-inferior del conducto auditivo interno (CAI). Sus axones se van a disponer tonotópicamente: las fibras más profundas provienen de la zona apical de la cóclea, y las fibras más superficiales proceden de la base de la cóclea como se muestra en la Figura 2.5 (Carricondo Orejana et al., 2014).

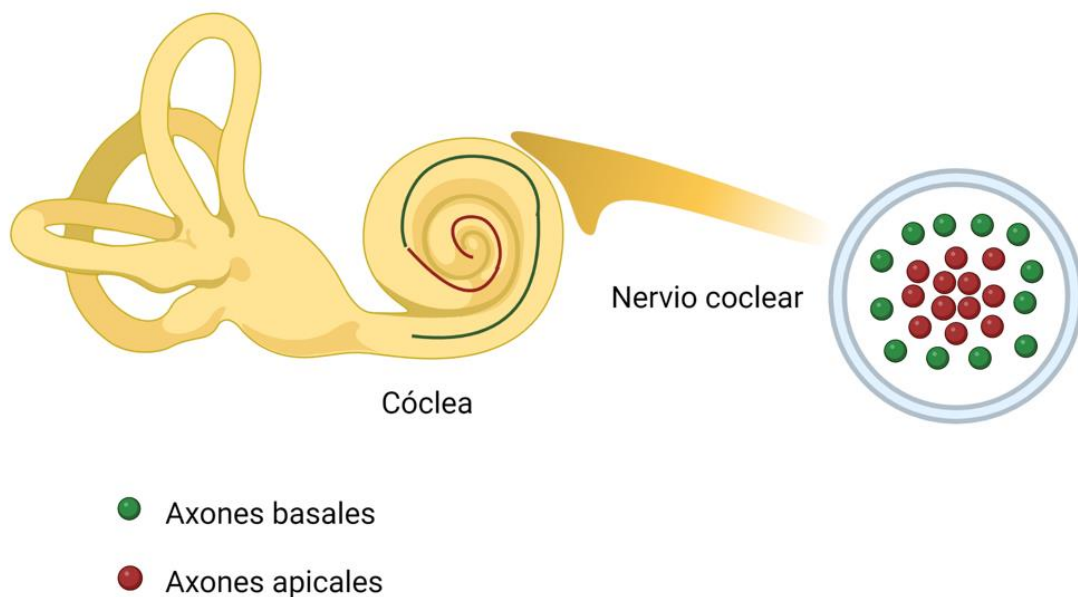


Figura 2.5. Representación de la distribución tonotópica de los axones del nervio coclear. Se visualiza un corte axial del nervio coclear en el que se aprecia que los axones apicales (frecuencias graves) se encuentran en la zona más profunda del nervio coclear y los axones basales (frecuencias agudas) en la parte más superficial. Creado con BioRender.com.

2.1.4.2. Núcleos cocleares

Se localizan en el tronco cerebral y se dividen en 2 zonas como se puede ver en la Figura 2.6:

- ◆ Núcleo coclear dorsal.
- ◆ Núcleo coclear ventral: se subdivide en anterior y posterior.

En estos núcleos, los axones que llegan de las neuronas del ganglio espiral se van a distribuir también tonotópicamente. Los axones que llevan la información de las frecuencias graves se van a disponer en las regiones superficiales de los núcleos cocleares y los axones con la información de las frecuencias agudas se van a disponer en las regiones profundas como se representa en la Figura 2.6, permitiendo la activación de las neuronas situadas en una banda concreta, el plano de isofrecuencia (Gil-Loyzaga, 2005).

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

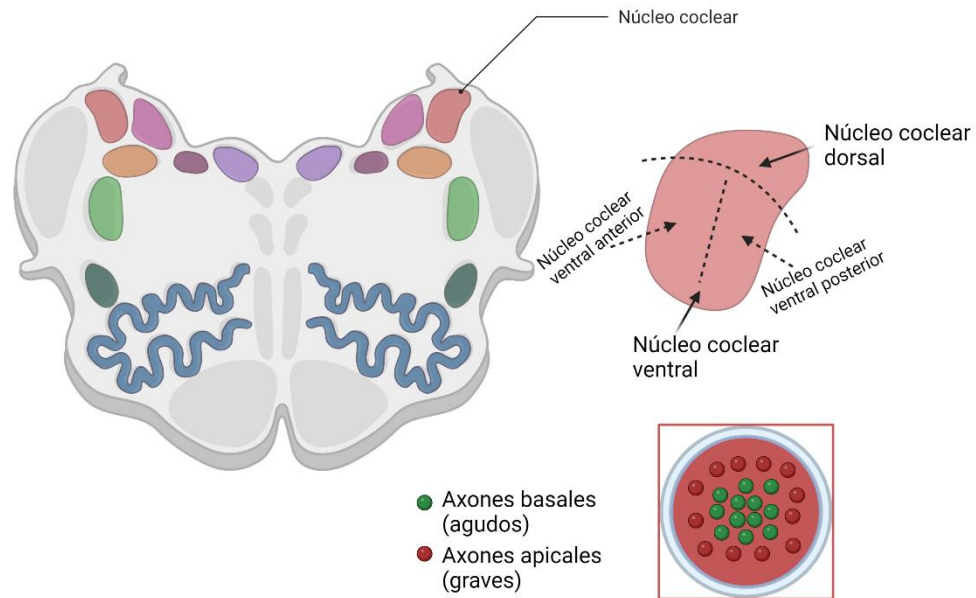


Figura 2.6. Representación de los núcleos cocleares en núcleo coclear anterior y posterior. Se representa la distribución tonotópica de los axones apicales (frecuencias graves) que se encuentran en la zona más superficial del núcleo coclear y los axones basales (frecuencias agudas) en la parte más profunda. Creado con BioRender.com.

Las fibras que salen de los núcleos cocleares cruzan mayoritariamente la línea media y se dirigen a diferentes núcleos de la vía auditiva contralateral formando las estrías acústicas (Carricondo Orejana et al., 2014).

2.1.4.3. Complejo olivar superior

Se constituye por seis núcleos:

- ◆ Oliva superior lateral (LSO, del inglés *lateral superior olive*).
- ◆ Oliva superior medial (MSO, del inglés *medial superior olive*).
- ◆ Núcleo preolivar interno.
- ◆ Núcleo preolivar externo.
- ◆ Núcleo del cuerpo trapezoide medial (MNTB, del inglés *medial nucleus of the trapezoid body*) y lateral (LNTB, del inglés *lateral nucleus of the trapezoid body*).
- ◆ Núcleo del lemnisco lateral.

El complejo olivar superior recibe información de los núcleos cocleares. Participa en la localización espacial de la fuente del sonido, comparando la intensidad percibida por cada oído (diferencias interaurales de intensidad) del sonido estímulo en el LSO. Las neuronas del LSO reciben información excitatoria de los núcleos cocleares del mismo lado y se inhiben por los núcleos cocleares del lado contralateral mediante la activación del núcleo MNTB. En el MSO se recibe la información de las diferencias de tiempo entre ambos

oídos (diferencias interaurales de tiempo) al recibir el estímulo auditivo. Sus neuronas son estimuladas por los núcleos cocleares de ambos lados (mediante proyecciones excitatorias tanto a nivel ipsilateral como contralateral) y reciben señales inhibitorias del MNTB y LNTB. A partir del complejo olivar superior, la vía auditiva se decusa (se cruza), siendo un 60% de las fibras contralaterales, y un 40% homolaterales. Es un centro de integración de la información auditiva aferente de los receptores auditivos, y de la información eferente que va desde esta estación a los receptores auditivos para controlar su estado mecánico, y a otros centros a través de circuitos reflejos (Gil-Loyzaga, 2005). Presentan fibras ascendentes que transmiten el mensaje de los núcleos cocleares hacia la vía auditiva. Además, existen fibras descendentes (haz olivococlear) que pasan la información hacia los receptores auditivos y los núcleos cocleares, y fibras que contactan con otras zonas del sistema nervioso (nervio facial y nervio trigémino para estimular los reflejos estapediales y del músculo del martillo si es necesario, nervio motor ocular lateral para localizar el origen del sonido y núcleos reticulares para las reacciones vegetativas o de alerta) (Carricondo Orejana et al., 2014).

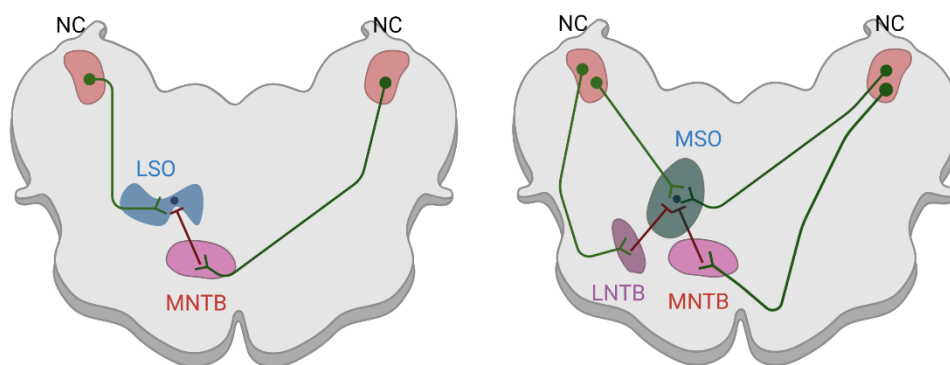


Figura 2.7. Representación del complejo olivar superior. NC: núcleos cocleares; LSO: oliva superior lateral; MSO: oliva superior medial; MNTB: núcleo del cuerpo trapezoide medial; LNTB: núcleo del cuerpo trapezoide lateral. Las líneas verdes indican la actividad excitatoria y las líneas rojas la actividad inhibitoria neuronal. Creado con BioRender.com.

Este haz olivococlear tiene una gran importancia en la modulación de la actividad del órgano de Corti. Se compone de un fascículo medial que se dirige con sus fibras hacia la cóclea ipsilateral (30% de las fibras) y hacia la cóclea contralateral (70%) para inervar a las CCEs. También presenta un fascículo lateral que se dirigen hacia las CCI a las que se unen mediante una sinapsis en la que se liberan una serie de neurotransmisores que actúan como neuromoduladores de la actividad de las fibras aferentes del ganglio espiral.

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

2.1.4.4. Núcleo del lemnisco lateral

Recibe fibras de los núcleos coclear dorsal y ventral. Se compone por una serie de grupos de neuronas que se van a organizar en dos zonas:

- ◆ Complejo ventral: Recibe fibras del núcleo coclear ventral del mismo lado y que se encarga de analizar la duración de sonidos complejos como el lenguaje.
- ◆ Complejo dorsal: Recibe fibras de los dos oídos a raíz del intercambio de información que tiene lugar en el complejo olivar superior.

2.1.4.5. Colículo inferior

Los axones de las neuronas del lemnisco lateral terminan en el colículo inferior, localizado en el techo del mesencéfalo. Tiene un núcleo central que recibe conexiones de los núcleos cocleares, del complejo olivar superior y del lemnisco lateral, y en el que las neuronas se distribuyen tonotópicamente en una estructura laminar que recibe información de las frecuencias graves del oído ipsilateral, y de las frecuencias agudas del oído contralateral (Carricondo Orejana et al., 2014). De este modo, se realiza un análisis de la frecuencia del sonido y un análisis interaural de la duración y de la intensidad del sonido.

Además, presenta una zona dorsal y externa que no tienen organización tonotópica establecida, pero sí se distribuyen en capas, de manera que pueden recibir aferencias de la corteza auditiva y de otros centros. Estas neuronas responden a estímulos auditivos, pero también a estímulos visuales y táctiles, por lo que participan en el análisis complejo del lenguaje (Sánchez Malmierca & Cifuentes Mechán, 2007).

2.1.4.6. Cuerpo geniculado medial del tálamo

Se localiza en la zona posterolateral del tálamo y se estructura en tres secciones: ventral, medial y dorsal.

Recibe información aferente del colículo inferior ipsilateral, aunque la información es binaural. También recibe fibras eferentes de la corteza auditiva y del núcleo reticular del tálamo.

La zona ventral tiene una distribución tonotópica y sus neuronas están implicadas en el análisis de las diferencias interaurales de tiempo e intensidad. Las zonas dorsal y media no presentan distribución tonotópica, y responden a sonidos complejos, enviando proyecciones a la amígdala, pudiendo estar relacionados con el procesamiento emocional de los sonidos (Sánchez Malmierca & Cifuentes Mechán, 2007).

2.1.4.7. Centros corticales auditivos

El análisis final de los estímulos auditivos tiene lugar en las tres áreas auditivas principales que se localizan en la corteza temporal y son: 41, 42 y 22 del área de Brodmann que se pueden ver representadas en la Figura 2.8.

El área 41 de Brodmann se conoce como el centro auditivo primario (corteza auditiva primaria, AI) y se localiza en el gyrus temporal transverso de Helch, en la cisura de Silvio. Los estímulos auditivos llegan a esta área con una distribución tonotópica, localizándose

los estímulos agudos en la parte más externa y los graves en la parte más interna (aunque existe cierta controversia al respecto). Cada área 41 recibe información de ambos oídos (Gil Carcedo, 2011).

Las áreas 42 y 22 de Brodmann forman la corteza auditiva secundaria o de asociación. El área 42, recibe fibras del núcleo geniculado medial del tálamo. Sus funciones son de atención auditiva y de percepción, permitiendo pasar de la discriminación de los sonidos a la identificación de palabras. Su organización es tonotópica y opuesta a la del área 41 (las frecuencias graves se localizan a nivel anterior y las agudas en la parte posterior).

El área 22 se conoce como el centro de la gnosia auditiva o el área de Wernicke. Es el lugar en el que tiene lugar el reconocimiento de lo que se oye, dotando de contenido semántico a los sonidos que se perciben. Las lesiones bilaterales de esta zona producen la incomprensión y la pérdida de significado del lenguaje (afasia sensoriales) (Gil Carcedo, 2011).

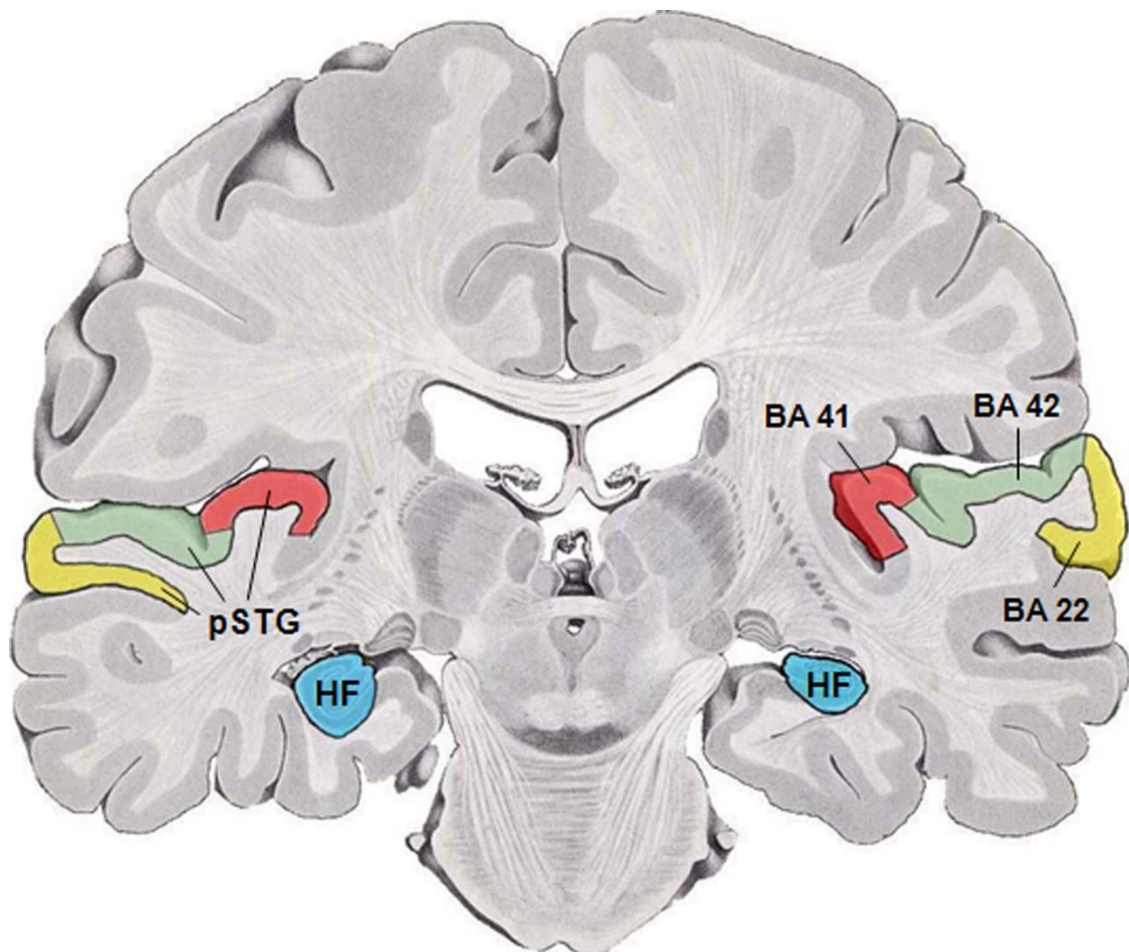


Figura 2.8. Áreas corticales a nivel temporal de la vía auditiva (41, 42 y 22 de Brodmann). BA 41: área de Brodmann 41, BA 42: área de Brodmann 42, BA 22: área de Brodmann 22, HF: Formación del hipocampo; pSTG: gyrus temporal posterosuperior. Tomada de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_temporal_lobe_areas.png

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

2.1.5. Fisiología general de la corteza auditiva

El procesamiento cortical del estímulo auditivo utiliza dos grandes haces o circuitos de procesamiento (Rauschecker & Tian, 2000; Recanzone, 2000, 2001) que realmente son complementarios. Una de las vías parte de la corteza auditiva primaria y alcanza la zona posterior del córtex parietal; se conoce como el *circuito para el procesamiento espacial* y permite localizar la fuente del sonido a nivel tridimensional (Rauschecker, 1998). La otra vía tiene menor entidad anatómica pero una gran importancia funcional y conecta con la zona anterior de la corteza temporal (Rauschecker, 1998; Rauschecker & Scott, 2009); se conoce como *circuito de procesamiento de patrones o espectros auditivos* y permite identificar el tipo de características del sonido, de manera que ayuda a identificar objetos o patrones auditivos complejos como conceptos o ideas (Rauschecker, 1998). Esta área tiene especial interés en el desarrollo del lenguaje (Gil-Loyzaga, 2005).

A nivel funcional, la corteza auditiva se organiza de forma jerárquica. Las regiones de la corteza primaria reciben la estimulación sensorial directa de los receptores auditivos y mandan sus estímulos a las regiones secundarias (se denominan secundarias porque reciben la información en segundo lugar), donde se realiza un complejo procesamiento del estímulo (Gil-Loyzaga, 2005). Estas áreas secundarias integran la información que reciben y la información que se encuentra archivada en la memoria, mediante procesos de sumación y convergencia (Rauschecker, 1998). La corteza auditiva primaria es fundamental para la detección de sonidos nuevos y para la memoria auditiva (Ulanovsky et al., 2003), mientras que los sonidos aprendidos o con cierto grado de automatismo se localizan por la activación de niveles subcorticales (Gil-Loyzaga, 2005). La estimulación sonora con tonos puros genera un amplio rango de patrones de respuesta en las neuronas de la corteza auditiva primaria (excitadoras-inhedoras, precoces-tardías, on-off, etc.) (Pelleg-Toiba & Wollberg, 1898). Un 60% de los patrones de respuesta en estas neuronas, que se comportan como filtros paso banda, son dependientes o de la frecuencia o de la intensidad, y responden tanto a los sonidos complejos (música, lenguaje, etc.) como a los tonos puros (Gil-Loyzaga, 2005).

Los humanos al igual que los animales, pueden apreciar pequeñas variaciones temporales de algunas de las características de los sonidos complejos, sobre todo cuando están despiertos (Bizley & Walker, 2010; Galambos, 1954; Harris et al., 2011), siendo fundamentales estas variaciones para una adecuada comprensión del lenguaje. Esto es así porque el sistema auditivo ha desarrollado desde la cóclea hasta la corteza cerebral una serie de mecanismos altamente especializados para procesar rápidamente los estímulos con una alta variación de tiempo (Moore et al., 2001).

En estudios de la corteza auditiva primaria en primates despiertos se han identificado dos poblaciones neuronales: sincronizadas y no sincronizadas, que codifican los estímulos secuenciales de forma diferente (Lu et al., 2001; Moore et al., 2001; Wang et al., 2001). Las neuronas sincronizadas analizan cambios temporales lentos y las no sincronizadas cambios temporales rápidos (Gil-Loyzaga, 2005). Esta división permite a la corteza auditiva procesar las variaciones temporales de las señales con mucha mayor fidelidad que los centros previos de la vía auditiva (Lu et al., 2001).

Las neuronas sincronizadas pueden responder con precisión al inicio de un tren de impulsos auditivos, pero no pueden mantener su actividad si los estímulos incrementan mucho su ritmo (cuando los intervalos entre impulsos son menores a 20 milisegundos) (Elhiali et al., 2004). De esta manera, estas neuronas perciben como un tono continuo

las variaciones muy rápidas de ritmo, permitiendo establecer el tono o frecuencia del sonido que estimula la vía auditiva (Moore et al., 2001).

Las neuronas no sincronizadas incrementan de forma progresiva su actividad hasta una frecuencia de descarga muy alta cuando los estímulos tienen unos intervalos muy bajos entre ellos (Elhiali et al., 2004). Distinguen las variaciones temporales cortas, diferenciando con gran precisión un estímulo del siguiente (Moore et al., 2001), y esto da una mayor información acerca del propio sonido y de la fuente del mismo.

Por otro lado, resulta complejo establecer cómo se integra toda esta información durante periodos largos, manteniendo una respuesta rápida y una resolución temporal fina (Gil-Loyzaga, 2005). Se ha demostrado que existen unidades concretas en la corteza auditiva que presenta una respuesta dual que analiza mediante un sistema complejo estímulos rápidos y lentos (Elhiali et al., 2004).

2.2. Potenciales evocados auditivos

Los potenciales evocados auditivos (PEA) representan la actividad neuronal de la vía auditiva tras exponer al sujeto a un estímulo sonoro. Los PEA se caracterizan por una serie de ondas de baja amplitud que se generan en distintos lugares de la vía auditiva. Son un método que nos permite determinar de forma objetiva el umbral auditivo de los sujetos, entre otras aplicaciones. Se registran utilizando técnicas de electroencefalografía de la actividad cerebral de los sujetos en reposo tras un estímulo auditivo o eléctricos y este registro se obtiene mediante unos electrodos aplicados sobre la superficie craneal (Barajas de Prat & Zenker Castro, 2013).

Los PEA pueden clasificarse en función de sus centros generadores, y del tiempo que transcurre entre el inicio del estímulo y las distintas componentes (ondas), denominada latencia. Los distintos tipos de PEA que podemos encontrar se ven representados en la Figura 2.9 y son:

- ◆ **Los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC)** generados en la cóclea, en el tronco cerebral y el mesencéfalo aparecen durante los 10 primeros ms desde la producción del estímulo. Los PEATC presentan 7 ondas que se denominan bajo números romanos secuenciales (I a VII), siendo las más consistentes las ondas I, III y V (Burkard & Don, 2007).
- ◆ Los **potenciales auditivos de latencia media (MLR)**, por sus siglas en inglés *middle latency response* son generados en la corteza cerebral y se desarrollan entre 10 y 100 ms (Valderrama, 2021). Los MLR tienen 4 ondas principales denominadas mediante los componentes Na, Pa, Nb y Pb (que se corresponde con P1). También incluyen las ondas N₀ y P₀.
- ◆ Los **potenciales de latencia larga exógenos (PLL)**, presentes a partir de los 100 ms. Presentan como ondas principales P1, N1, P2 y se corresponden con la respuesta de las áreas corticales primarias.
- ◆ Los **potenciales de latencia larga endógenos** se componen por el potencial MMN (*mismatch negativity*), P3 y N2. Aparecen a partir de los 300 ms. Estos

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

potenciales están relacionados con procesos de discriminación auditiva y procesos cognitivos como la atención selectiva.

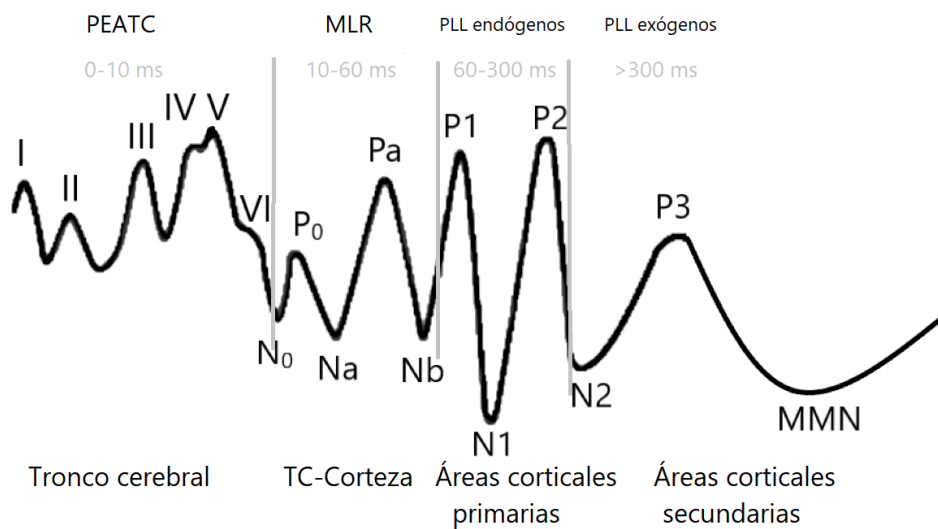


Figura 2.9. Potenciales evocados auditivos clasificados por su latencia. PEATC: potencial auditivo del tronco cerebral, MLR: middle latency reponse, PLL: potencial de latencia larga, MMN: mismatch negativity, TC: tronco cerebral.

2.2.1. Potenciales auditivos de tronco cerebral (PEATC)

Estos potenciales representan la actividad electrofisiológica de diferentes niveles de la vía auditiva, en los primeros 10 ms de registro. Como se ha dicho previamente, se forman por 7 ondas con una serie de latencias que se corresponden con distintas localizaciones de la vía auditiva.

- ◆ Onda I: Se corresponde con el nervio coclear.
- ◆ Onda II: Su latencia se relaciona con el núcleo coclear.
- ◆ Onda III: Es uno de los componentes con mayor consistencia y reproducibilidad y se relaciona con el complejo olivar superior.
- ◆ Onda IV: Se asocia con el lemnisco lateral.
- ◆ Onda V: Es la más estable y persistente de las componentes. Se relaciona con el colículo inferior.
- ◆ Onda VI-VII: Forman un complejo que se relaciona con el cuerpo geniculado medial y las radiaciones acústicas.

Una de las características de las componentes de los PEATC es que sus latencias son considerablemente estables, mientras que las amplitudes son mucho más variables. Además, las ondas tienen comportamientos distintos según la intensidad del estímulo, siendo la onda V la más persistente, mientras que las ondas I y II desaparecen rápidamente cuando se disminuye la intensidad del estímulo (Sainz Quevedo, 2014). Por otro lado, a medida que disminuye la intensidad del estímulo, aumentan las latencias de las ondas y disminuyen las amplitudes.

Existen una serie de factores que afectan a los PEATC como la edad, ya que, a menor edad de los pacientes, la onda V presenta una mayor latencia, que se normaliza a los 12 meses de edad igualándose a las del adulto (Salamy & McKean, 1976). El sexo (Trune et al., 1988), la temperatura corporal (Bastuji et al., 1988) y el perímetro cefálico pueden influir también en los registros de PEATC.

Una de sus principales aplicaciones clínicas es su uso en la determinación del umbral auditivo, ya que son una prueba objetiva. Esto resulta de gran importancia sobre todo en niños de corta edad o en recién nacidos, porque no se precisa de su colaboración para la obtención del registro, a diferencia de las audiometrías. Por ello, son una herramienta fundamental dentro de los protocolos de cribado de hipoacusia, principalmente en la fase de confirmación diagnóstica (Sainz Quevedo, 2014).

Los PEATC también permiten el diagnóstico de lesiones retrococleares (que se encuentran en la vía auditiva, y que no afectan a la cóclea). Este diagnóstico se lleva a cabo mediante la medición de la latencia del intervalo entre la onda I y la onda V (intervalo I-V) (Eggermont et al., 1980). Si existe un incremento de la latencia del intervalo superior a 4.4 ms, se considera anormal.

Además, los PEATC contribuyen al diagnóstico de lesiones conocidas como alteraciones del espectro de la neuropatía auditiva (ANSO, del inglés *auditory neuropathy spectrum disorder*) y que se producen por desincronizaciones en la vía auditiva asociadas a causas diversas (síndromes, alteraciones genéticas, causas tóxicas, infecciones, alteraciones metabólicas y prematuridad). Se diagnostican por la existencia de otoemisiones acústicas (las células ciliadas externas no presentan lesión), con ausencia de PEATC y presencia de componentes corticales (Starr et al., 1996).

2.2.2. Potenciales de latencia media (MLR)

Se registran entre los 10 y 100 ms y se componen por una secuencia de ondas positivas y negativas denominadas N₀, P₀, Na, Pa, Nb, Pb. Las ondas N₀ y P₀ representan la actividad del tálamo y en ocasiones sus latencias se solapan con una respuesta miogénica ante un estímulo sonoro conocida como reflejo del músculo postauricular (PAM, del inglés *postauricular muscle*). La respuesta de este PAM es una onda negativa con una latencia aproximada a los 13 ms y una positiva a los 16 ms (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). Ante el estímulo sonoro entre 0-20 dB por encima del umbral auditivo se puede registrar este reflejo secundario a la contracción del músculo postauricular (Kiang et al., 1963).

Las ondas Na, Pa y Nb son las más robustas de los MLR y se asocian con múltiples generadores corticales y subcorticales (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014).

Estos potenciales se ven alterados por la edad. Pueden obtenerse en recién nacidos, pero tienen un aumento de las latencias y una disminución de las amplitudes con respecto a los adultos (Picton, 2011), que se igualan en torno a los 5-7 años de edad. Además, también se alteran por el sueño y la anestesia, presentando respuestas poco consistentes (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014).

Sus aplicaciones clínicas principales son la determinación del umbral auditivo y el diagnóstico de lesiones neurológicas centrales (tumores, lesiones isquémicas, etc.) (Kraus et al., 1982). Una variante de las señales MLR se puede registrar mediante estímulos presentados con una tasa de 40 Hz en adultos. Mediante este estímulo se evoca una resonancia en torno a esa frecuencia que se puede evaluar en el electroencefalograma

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

(Başar et al., 1976). Estas respuestas forman los potenciales evocados auditivos de estado estable (ASSR, del inglés *auditory steady-state response*), ampliamente utilizados en la práctica clínica para estimar el umbral auditivo en distintas frecuencias (Rance et al., 1995; Rance & Rickards, 2002).

2.2.3. Potenciales de latencia larga exógenos (PLL exógenos)

Estos potenciales se conforman por las ondas P1, N1 y P2. Presentan una mayor amplitud respecto a otros PEA debido a que sus generadores cerebrales (principalmente las áreas auditivas corticales) están más cercanas a los electrodos que se sitúan sobre el cuero cabelludo para su registro y a que existe un mayor número de neuronas a nivel de la corteza cerebral que en el tronco encéfalo (Davis & Zerlin, 1966). La latencia más característica es la de la onda P1, sobre los 50 ms, por lo que también se denomina P50 y se suele generar a nivel del córtex auditivo primario, el hipocampo y las regiones subcorticales (Grunwald et al., 2003). Además, este potencial coincide con la onda Pb de los MLR (Korzyukov et al., 2007). Para N1 o N100 su latencia se encuentra en torno a los 100 ms y se asocia con el córtex auditivo primario y secundario (Picton, 2011). La onda P2 se presenta con una latencia de 180 ms, con varios generadores, siendo su mayor actividad la asociada al giro de Heschl. Estos potenciales se influyen por fenómenos atencionales que son procesados posteriormente (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014).

La edad produce alteraciones en los componentes de estos potenciales. Los lactantes no presentan los componentes P1, N1 y P2 típicos de un adulto. El componente P1 madura entre los 7 y los 9 años de edad, mientras que el complejo N1-P2 no alcanza su madurez hasta los 12-14 años (Ponton et al., 2000).

Sus aplicaciones clínicas principales son para la estimación del umbral auditivo tanto en niños colaboradores que no estén dormidos, como en adultos (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). En el momento actual, hay un interés creciente en su aplicación para evaluar el efecto de la adquisición del lenguaje tras la adaptación de los audífonos o de los implantes cocleares en niños, ya que la reorganización cortical auditiva y la plasticidad cerebral tras el uso de estos dispositivos se refleja en estos potenciales (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). Representan un método práctico para analizar la mejoría en la comprensión del lenguaje con los implantes cocleares y el entrenamiento auditivo (Korczak et al., 2005). Además, también permiten el diagnóstico de las patologías auditivas de las áreas corticales, así como de lesiones neurológicas centrales que afecten a las áreas que los generan.

2.2.4. Potenciales de latencia larga endógenos (PLL endógenos)

Son los potenciales relacionados con los eventos cognitivos. Se obtienen mediante el paradigma *oddball*, que consiste en presentar una secuencia de estímulos auditivos repetitivos (frecuentes) y otros estímulos diferentes (infrecuentes), con una presentación aleatoria y que difieren del estímulo frecuente en alguna de sus características (frecuencia, intensidad, duración, tono, etc.) (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). El estímulo frecuente supone en torno al 80-90% de los estímulos, mientras que el infrecuente aparece en torno al 10-20%. Se puede apreciar en la Figura 2.10 cómo varía el registro de estos potenciales según el estímulo auditivo que se presenta.

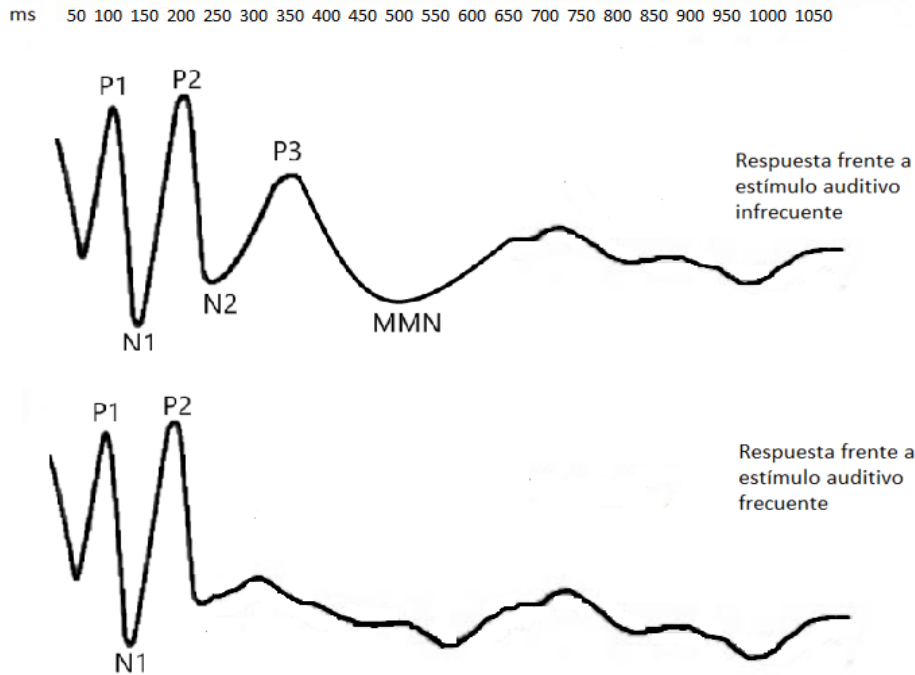


Figura 2.10. Registro de potenciales de latencia larga endógenos y su variación frente a los estímulos auditivos frecuentes e infrecuentes.

En estos potenciales podemos diferenciar:

- ◆ MMN o potencial negativo de disparidad: Presenta una forma de onda negativa en torno a los 150-250 ms respecto al inicio del estímulo infrecuente. Se puede obtener con estímulos visuales, auditivos, somatosensoriales y olfatorios (Näätänen et al., 2012). Se asocia con áreas a nivel supratemporal, y en la corteza frontal (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014), aunque su mecanismo neurofisiológico no está claro (Picton, 2011).
- ◆ Potenciales N2 y P3: N2 aparece con una latencia de 200 ms, se asocia con el lóbulo frontal y el córtex temporal lateral, y es el de menor relevancia clínica (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). Por su parte, P3 o P300, se considera el componente endógeno de mayor importancia clínica y se asocia con la áreas témporo-parietales.

La edad afecta a los componentes de estos potenciales. MMN en ocasiones muestra ondas positivas en su amplitud en las primeras etapas de la vida, y en los niños mayores va adquiriendo una morfología similar a los adultos. Las ondas N2 y P3 aumentan su amplitud y disminuyen sus latencia desde los 12 meses hasta los 17 años (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014).

Por otro lado, P3 se ve alterado por factores biológicos como la somnolencia, los ritmos circadianos, la fatiga, el ejercicio y las drogas y se asocia con procesos de identificación del lenguaje (Duncan et al., 2009).

Las aplicaciones clínicas de estos potenciales son principalmente el estudio de las funciones cognitivas. El efecto beneficioso del entrenamiento auditivo en pacientes con audífonos o implantes cocleares queda reflejado en estos potenciales. MMN permite

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

estudiar de forma objetiva los mecanismos cerebrales que intervienen en el análisis preatencional de las características del sonido y la capacidad para diferenciar las modificaciones de los estímulos auditivos en la memoria auditiva reciente. En niños con trastornos del lenguaje como dislexia o autismo, se han registrado alteraciones en los MMN (Tapia Toca & Lirola Delgado, 2014). P3 es sensible a enfermedades con deterioro cognitivo como el Alzheimer, la esquizofrenia, los traumatismos cerebrales y en los alcohólicos (Duncan et al., 2009).

2.3. Principios de exploración neurofisiológica de la vía auditiva

El registro de potenciales evocados auditivos requiere una serie de instrumentos que permitan hacer un adecuado registro, amplificación y procesamiento de la señal neurofisiológica registrada.

2.3.1. Equipo de registro

Para el registro de los PEA es necesario emplear un equipo (tarjeta de sonido) que envíe una señal auditiva a través de unos auriculares al sujeto. Se registra la respuesta de forma objetiva por un dispositivo (amplificador) que permite que un explorador (audiólogo) interprete la respuesta. El registro de los PEA se lleva a cabo en una cabina adecuadamente insonorizada preparada para atenuar interferencias electromagnéticas, colocando unos electrodos de superficie en distintos puntos de la cabeza del sujeto. Los electrodos son los conductores que transmiten la corriente eléctrica desde el sujeto explorado hasta el preamplificador del sistema de registro. Se colocan con una configuración determinada a nivel de la superficie craneal (habitualmente en la frente y a nivel retroauricular) como se representa en la Figura 2.11. Varios pares de electrodos registran la actividad de forma diferencial, actuando un electrodo adicional como tierra para reducir las interferencias y los artefactos reduciendo la ganancia en modo común del amplificador diferencial (Barajas de Prat & Zenker Castro, 2013). Al colocar los electrodos se debe medir la impedancia de contacto, que debe ser inferior a 5 k Ω entre electrodos. Para ello, antes de colocar el electrodo es preciso realizar una ligera abrasión cutánea para eliminar la fina capa grasa que cubre el tejido superficial con la intención de mejorar el contacto entre el electrodo y la piel.



Figura 2.11. Imagen de sujeto con electrodos de superficie colocados.

La señal acústica se transmite al sujeto mediante unos auriculares colocados en ambos oídos. De manera simultánea, los electrodos obtienen un registro de la actividad nerviosa evocada por el estímulo auditivo (el electroencefalograma, o EEG), el cual es amplificado mediante un preamplificador, filtrado y convertido al dominio digital para ser procesado por un ordenador como se puede apreciar en el esquema de la Figura 2.12 (Valderrama et al., 2014a).

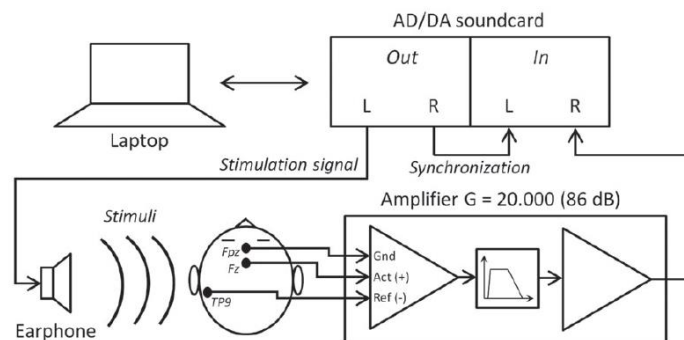


Figura 2.12. Esquema general de un sistema de registro de PEA (Valderrama et al., 2014a).

La señal que se obtiene tiene una magnitud pequeña y puede verse contaminada tanto por actividad neuronal, actividad muscular e interferencias de origen electromagnético. Para mitigar el efecto, se emplean filtros que atenúan la energía en un rango de frecuencias donde la señal de interés no tiene energía, incrementando de este modo la calidad del registro. La amplificación de los registros de PEA se realiza a través de amplificadores diferenciales. A la diferencia de potencial entre el electrodo no invertido (positivo) y el invertido (negativo) se le aplica una determinada ganancia. A continuación, la señal recibida es tratada mediante un filtro paso banda compuesto por un filtro paso alto y otro paso bajo, atenuando así la contaminación de la señal biológica por ruidos como las interferencias eléctricas (Barajas de Prat & Zenker Castro, 2013). Un filtro paso alto permite la entrada en el sistema de registros con frecuencia superior a la frecuencia fijada. Un filtro paso bajo permite la entrada en el sistema de registros de frecuencia inferior a la fijada. Un filtro paso banda es la combinación de un filtro paso alto y paso bajo, y permite el paso de una banda de frecuencias especificadas por las frecuencias de corte

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

superior e inferior. El ancho de banda dependerá del tipo de respuesta que se quiera registrar como se muestra en la tabla 2.1.

Ancho de banda	
PEATC	150-3500 Hz
MLR	10-1500 Hz
PLL	0.5-30 Hz

Tabla 2.1. Ancho de banda característico para PEATC: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral, MLR: middle latency response y PLL: potencial de latencia larga.

El registro de las pruebas cuyos resultados se presentan en esta tesis doctoral se realizó en una cabina de exploración preparada para atenuar las señales acústicas y electromagnéticas que pudieran interferir, ubicada en el centro CITIC (Centro de Investigación en Tecnologías de la Información y de las Comunicaciones) de la Universidad de Granada, como se muestra en la Figura 2.13. Durante las sesiones de evaluación, los participantes estuvieron sentados cómodamente en un sillón y se les pidió que permanecieran lo más inmóviles posible y evitaran realizar movimientos bruscos, así como que relajaran especialmente los músculos del cuello y hombros con el objetivo de minimizar el ruido electromiogénico. El estímulo se presentó utilizando auriculares de inserción (3M E-A-RTONE 3A, 3M Company Inc., St Paul, MN). El EEG se registró usando 3 electrodos Ag/AgCl autoadhesivos desechables con pasta conductora. Tanto los auriculares como los electrodos empleados en las sesiones de registro de esta tesis se pueden visualizar en la Figura 2.14. Los electrodos se colocaron sobre la piel en la parte alta de la frente (Fz, activo), en la mastoides derecha (M2, referencia – en el mismo lado en el que se presenta el estímulo auditivo), y en la parte baja de la frente (Fpz, tierra). Las impedancias entre los electrodos se mantuvieron por debajo de los 5 k Ω en todos los registros. La señal de voltaje diferencial entre el electrodo activo y el de referencia fue amplificada y se pasó por un filtro paso banda analógico (1-3000 Hz) usando un amplificador flexible que se visualiza en la Figura 2.15 y que está basado en un diseño previo (Valderrama et al., 2014a). Todos los elementos empleados en el registro de la tesis se pueden apreciar en la Figura 2.16.

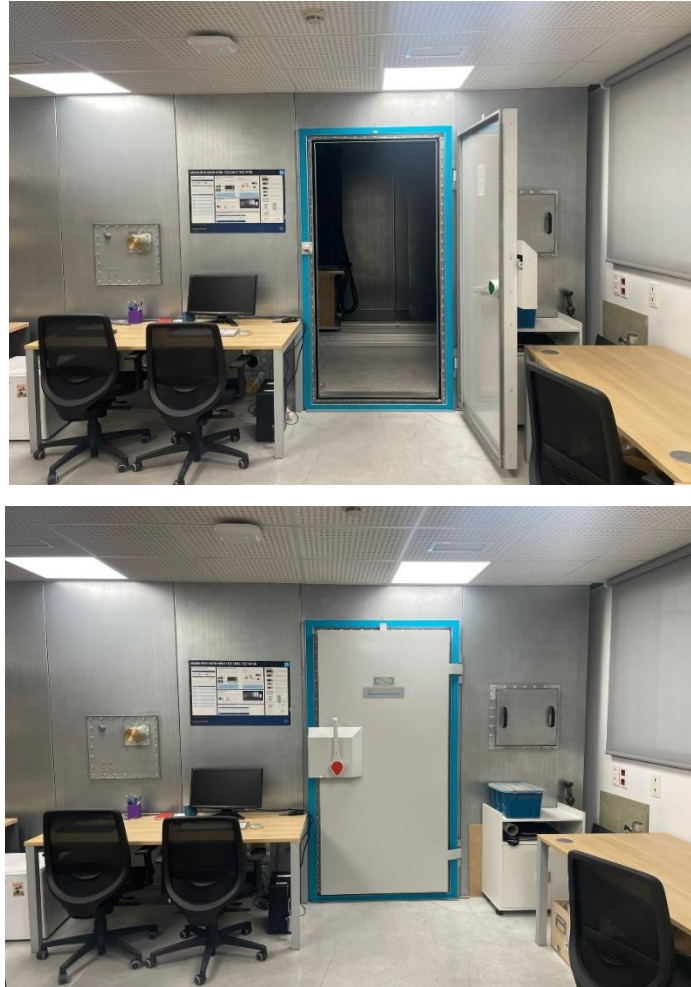


Figura 2.13. Cabina de exploración preparada para atenuar las señales acústicas y electromagnéticas, ubicada en el centro CITIC de la Universidad de Granada.

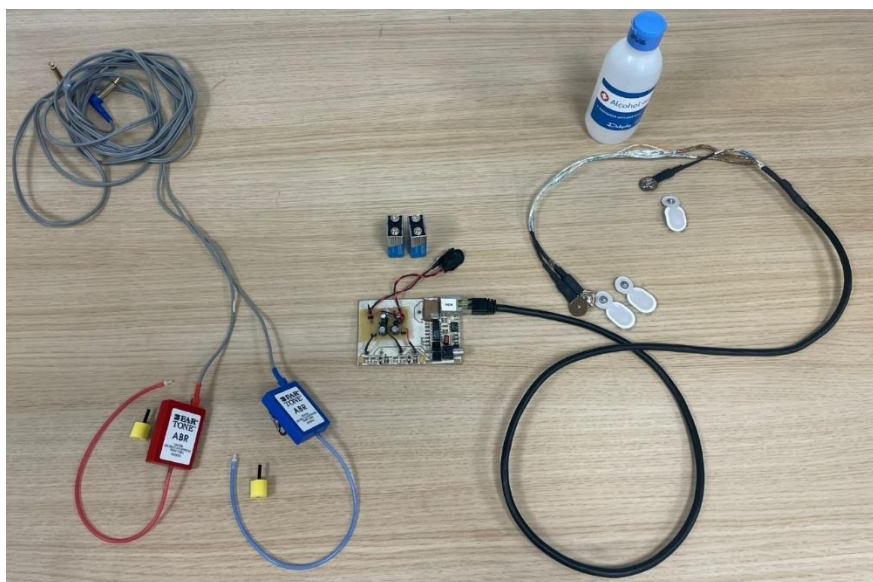


Figura 2.14. Imagen de los auriculares de inserción (3M E-A-RTONE 3A, 3M Company Inc., St Paul, MN) y de los electrodos de superficie empleados en el registro de la tesis junto con el sistema de amplificación diseñado en la Universidad de Granada.

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

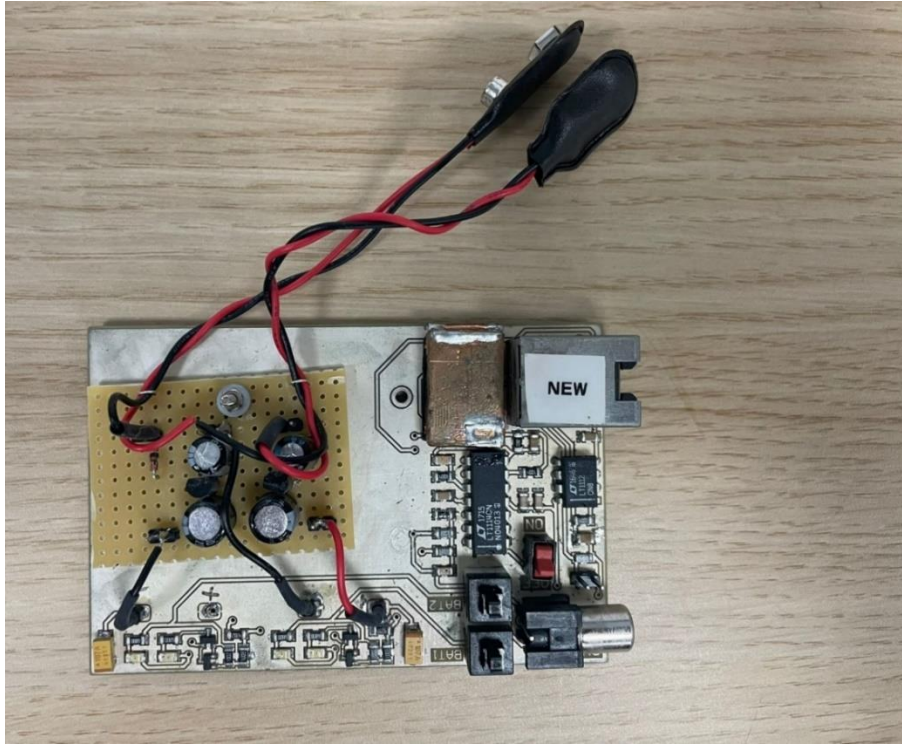


Figura 2.15. Amplificador flexible empleado para el registro de las pruebas.

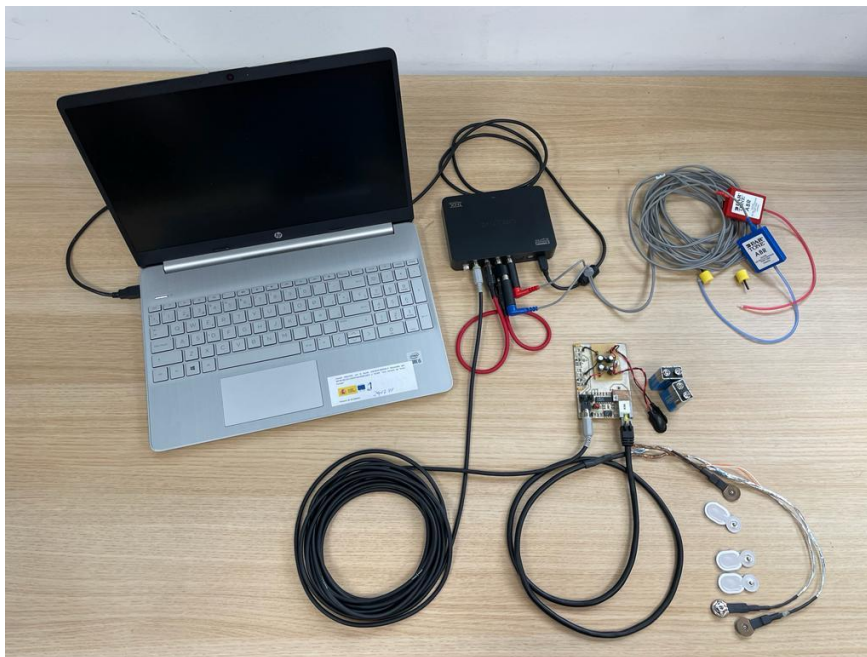


Figura 2.16. Equipo de registro completo empleado en esta tesis doctoral.

2.3.2. Estimulación

2.3.2.1. Tipos de estímulos

Hay que tener en cuenta que para que el estímulo tenga una especificidad frecuencial, es necesario que la duración de ese estímulo sea más larga. Sin embargo, cuanto mayor sea

la duración del estímulo, peor será la sincronización de la respuesta neuronal. Por esto, en estímulos con especificidad frecuencial debe lograrse un compromiso entre la duración de la respuesta y la especificidad frecuencial (mayor duración del estímulo proporciona mayor especificidad frecuencial pero reduce la sincronización neuronal).

Un estímulo sonoro breve que suele emplearse en el registro de PEATC es el **clic** (100 μ s), el cual consigue una despolarización sincrónica de un elevado número de fibras neuronales. Los clics suponen estímulos breves que proporcionan una respuesta neuronal muy sincronizada, lo cual deriva en ondas de los PEA estrechas y de gran amplitud, sin embargo, puesto que presentan energía en una banda ancha de frecuencias, estos estímulos no tienen especificidad frecuencial.

También se pueden emplear como estímulo el **chirp**, que consiste en un estímulo en el que la frecuencia del estímulo disminuye con el tiempo con la idea de compensar el retardo de la membrana basilar. Esto permite que una porción elevada de la cóclea se active de manera sincronizada, proporcionando una respuesta neuronal de mayor amplitud.

Por otro lado, se pueden utilizar otros estímulos que presentan especificidad frecuencial. Se usan para estudiar frecuencias que no se pueden explorar mediante clics y existen diferentes tipos:

- ◆ Pip: Estímulos sinusoidales breves pasados por filtros paso banda.
- ◆ Burst: Iguales a los pip pero de mayor duración.
- ◆ Plops: Impulsos centrados en 1 KHz con envolvente gaussiana.
- ◆ Tonos modulados en amplitud y frecuencia.
- ◆ Tone bursts: Suelen durar unos 10-12 ms, y consisten en un tono enventanado por una ventana de Hanning. Estos estímulos tienen mayor especificidad frecuencial, pero al ser de mayor duración, no evocan una respuesta neuronal tan sincronizada como los clics, y el resultado es que las ondas que se observan son más anchas y de menor amplitud.

Además, pueden emplearse sílabas y palabras, pero estas técnicas aún no se han generalizado en la práctica clínica aunque estén comercializadas (García-Valdecasas Bernal & Martínez Martínez, 2020).

2.3.2.2. Intensidad del estímulo

Se mide en decibelios (dB). El número de decibelios se denota en base a un valor de referencia. Son utilizados diferentes niveles de referencia para medir la intensidad, como:

- ◆ Nivel de presión acústica (SPL, del inglés *sound pressure level*). La intensidad de referencias son los 0 dB SPL, la cual equivale a 20 μ Pa (microPascales).
- ◆ Nivel de audición normal (dB nHL). Considera como referencia (0 dB nHL) el nivel audición normal de un adulto joven, el cual se obtiene promediando el umbral estimado en un conjunto moderado de sujetos normoyentes (entre 10-15 sujetos).

2.3.2.3. Tasa de estimulación

La tasa de estimulación es el número de estímulos que aplicamos en un tiempo determinado. Puede clasificarse en dos categorías:

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

1. Periódica (convencional): Los estímulos se presentan con un intervalo interestímulo (ISI por sus siglas en inglés, *Inter Stimulus Interval*) constante, superior a la ventana de registro de los potenciales que se deseen registrar con la intención de evitar solapamiento de respuestas. Para evocar respuestas de latencia corta podemos utilizar altas tasas de estimulación, así podremos evocar más respuestas neuronales más veces en menor tiempo y obtener así, estimaciones de respuesta de mayor calidad. El límite lo marca la duración de la respuesta explorada, de tal modo que no debemos dar dos estímulos tan próximos que la respuesta generada y registrada por un estímulo se contamine con la respuesta que genera el siguiente estímulo. Esto podemos evitarlo fácilmente al manejar un tiempo de seguridad en el que el siguiente estímulo no contamine la respuesta del primer estímulo (García-Valdecasas Bernal & Martínez Martínez, 2020). Si queremos registrar a la máxima tasa de estimulación posible sin que exista solapamiento de respuestas, para un PEATC el periodo de estimulación debería ser como mínimo de 10 ms, que corresponde con la duración estándar de una señal de PEATC, por lo que se podrían aplicar un máximo de 100 estímulos por segundo o Hz, mientras que para MLR la máxima tasa de estimulación es 10 Hz.
2. Aleatorizado: El ISI varía de manera aleatorizada entre un ISI mínimo y un ISI máximo. Este método permite utilizar ISIs inferiores a la ventana de registro, en donde hay solapamiento de respuestas, y utilizar técnicas de deconvolución para obtener el PEA (Valderrama et al., 2012).

2.3.3. Procesamiento para la obtención de la respuesta evocada

Esta sección presenta tres técnicas de procesado que permiten el registro de PEA:

- ◆ Promediación (convencional): Esta técnica de registro consiste en promediar los segmentos del electroencefalograma donde se encuentran las respuestas evocadas a una serie de estímulos. Con este proceso, se asume que la respuesta neuronal no se modifica en el tiempo (es decir, que cada estímulo evoca respuestas neuronales con la misma morfología), y por tanto, el hecho de promediar un número elevado de respuestas hace que el ruido (el cual se modela como un proceso aleatorio) disminuya, aumentando de este modo la calidad de la señal la cual se mide en términos de relación señal-ruido (SNR por sus siglas en inglés, *signal-to-noise ratio*) (García-Valdecasas Bernal & Martínez Martínez, 2020). Es el registro que se emplea en la práctica clínica habitual para la obtención de PEA.
- ◆ Deconvolución: Las técnicas de deconvolución se proponen para el registro de PEA cuando las respuestas individuales se encuentran solapadas (de la Torre et al., 2019). El registro de respuestas evocadas a alta tasa de estimulación es útil para investigar mecanismos de adaptación y para comprender cómo se comporta el sistema auditivo frente a estímulos complejos como la voz natural (Gillespie & Muller, 2009; Thornton & Coleman, 1975), especialmente porque en una audición normal, los estímulos no se presentan de forma aislada. Debido al periodo refractario neuronal (tras una despolarización neuronal existe un periodo refractario durante el cual la neurona no puede volver a despolarizarse), la

presentación de dos estímulos consecutivos provocará que la neurona no esté aún preparada para despolarizarse y el segundo estímulo no genere ninguna respuesta. Es por esto por lo que al aumentar la tasa de estimulación, la morfología de los PEA varía, fenómeno que se conoce como adaptación neuronal (Gillespie & Muller, 2009; Thornton & Coleman, 1975). Las neuronas responsables de los potenciales evocados de latencia corta poseen unos periodos refractarios relativamente cortos. Por el contrario, los de latencia larga necesitan largos periodos refractarios y por tanto el periodo de estimulación debe ser mayor (García-Valdecasas Bernal & Martínez Martínez, 2020).

Existen diferentes técnicas que permiten el registro de PEA a alta tasa de estimulación. Estas técnicas tienen en común que el ISI no es constante. Una de estas técnicas es **RSA** (del inglés, *randomized stimulation and averaging*) que permite un diseño flexible de la distribución del ISI (Valderrama et al., 2012). RSA, sin embargo no es una deconvolución. Se usa de forma eficiente para el registro de potenciales cuando el jitter (diferencia entre el ISI máximo y el ISI mínimo) de la secuencia de estimulación es mayor que el periodo de los componentes del potencial evocado. La técnica de RSA consiste en una promediación de las respuestas auditivas, que se corresponden con una ráfaga de pulsos de estimulación, en los que el ISI varía de forma aleatoria de acuerdo con una distribución de probabilidad predefinida. Esta técnica incluye un proceso de blanqueo digital y un promediado que no es uniforme para minimizar el efecto de los artefactos de estimulación en las respuestas solapadas. Este blanqueo digital consiste en considerar como nulos los valores de las muestras del EEG en los que aparece el artefacto de estimulación (Valderrama et al., 2012), como se aprecia en la Figura 2.17. Esta técnica de RSA se ha empleado en el capítulo 3 de esta tesis, en donde no existe un solapamiento de respuestas, lo cual garantiza un uso efectivo de RSA (Martinez et al., 2022).

Sin embargo, aunque RSA permite registrar los PEA cuando las respuestas están solapadas, Valderrama et al. (2014b) demostraron que la respuesta se afectaba por la distorsión dependiente de la distribución del ISI. Específicamente, una distribución estrecha del ISI produce una fuerte distorsión de la respuesta registrada (Valderrama et al., 2014c). Por ello, se propuso una versión iterativa de RSA denominada **IRSA**, para disminuir la distorsión de la respuesta y aumentar el nivel de precisión del registro. Este sistema mantiene las ventajas de RSA pudiendo utilizar distribuciones de jitter notablemente más estrechas. IRSA es un método iterativo que tiende a ser una deconvolución como se demuestra en Valderrama et al., (2016). En la Figura 2.18 se muestra el modelo que representa el registro de potenciales evocados auditivos donde $s(n)$ representa la secuencia de estimulación e $y(n)$ el EEG registrado con los electrodos. El potencial evocado que queremos estimar viene representado con la variable $x(n)$. El instante temporal de las señales muestreadas corresponde a la variable n . La expresión matemática que engloba las distintas variables es:

$$y(n) = s(n) * x(n) + n_0(n)$$

donde $*$ representa la convolución y n_0 las distintas fuentes de ruido presentes en el procedimiento del registro. Conociendo $s(n)$ e $y(n)$ podemos estimar el potencial evocado $x(n)$ mediante distintas técnicas de deconvolución como IRSA

2. FUNDAMENTOS DEL REGISTRO DE POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

(Valderrama et al., 2016; Valderrama, de la Torre, et al., 2014), MLS (*maximum length secuencias*) (Eysholdt and Schreiner, 1982), QSD (*quasiperiodic sequence deconvolution*) (Jewett et al., 2004), CLAD (*continuous loop averaging deconvolution*) (Ozdamar et al., 2003a; Ozdamar et al., 2003b; Delgado and Ozdamar, 2004; Ozdamar and Bohorquez, 2006) y el método LS (*least-squares*) (Bardy et al., 2014).

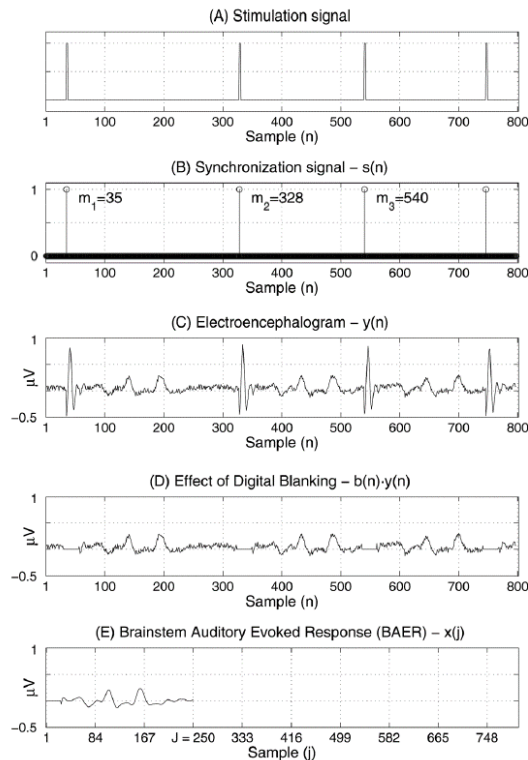


Figura 2.17. Imagen de la estimación de un PEATC basado en RSA. En A se visualiza la señal de estímulo RSA con un ISI entre 8-12. En B se muestra la señal de sincronización $s(n)$. En C se observa el EEG obtenido sin modificaciones, $y(n)$. En D se ve el efecto del blanqueo digital $b(n)·y(n)$, en el que desaparecen los artefactos de estimulación. En E se presenta la estimación del PEATC $x(j)$. (Valderrama et al. 2012).

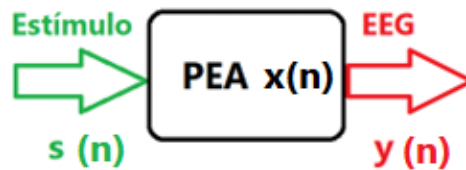


Figura 2.18. Diagrama sobre la formulación matemática del registro de PEA, siendo $s(n)$ el estímulo aplicado, $x(n)$ el PEA que queremos conocer e $y(n)$ el EEG que obtenemos.

Un inconveniente de IRSA es que supone una gran carga computacional (se emplea una gran cantidad de tiempo en obtener los registros mediante el procesamiento de los datos con ordenador). Por ello, de la Torre et al. (2019) desarrollaron una **formulación matricial de IRSA**. Esta nueva forma de obtención de los registros permite el uso práctico de IRSA para muchas aplicaciones clínicas y de investigación ya que permite la deconvolución de

señales solapadas prácticamente en tiempo real. Esta última forma de registro se ha empleado en el capítulo 4 de esta tesis doctoral, en el que existen dos secuencias de estimulación (modelo matemático multirrespuesta) (Valderrama et al., 2016).

- ◆ Filtrado dependiente de la latencia y representación en escala logarítmica: Los diferentes tipos de PEA (PEATC, MLR, PLL) se caracterizan por cubrir un rango de latencia específica y una banda de frecuencia. Por ello, cada uno se suele registrar de forma separada usando distintos filtros. de la Torre et al. (2020) proponen un procedimiento que proporciona un filtro dependiente de la latencia. De ese modo, cada componente de los PEA se filtra adecuadamente de acuerdo a su latencia, lo cual permite que la vía auditiva se represente de forma completa desde la corteza a la cóclea. Esta representación compacta de la respuesta completa facilita un análisis integral de los potenciales evocados a lo largo de toda la vía auditiva y aporta una nueva perspectiva para el diseño de los experimentos con PEA como se aprecia en la Figura 2.19. Además, el registro se representa en escala logarítmica en el eje del tiempo, esto quiere decir que el tiempo se representa como 10^0 , 10^1 , 10^2 ms, etc., de este modo se puede visualizar un mayor rango de tiempo de registro en la gráfica. Este procedimiento se ha empleado en el capítulo 4 de esta tesis doctoral.

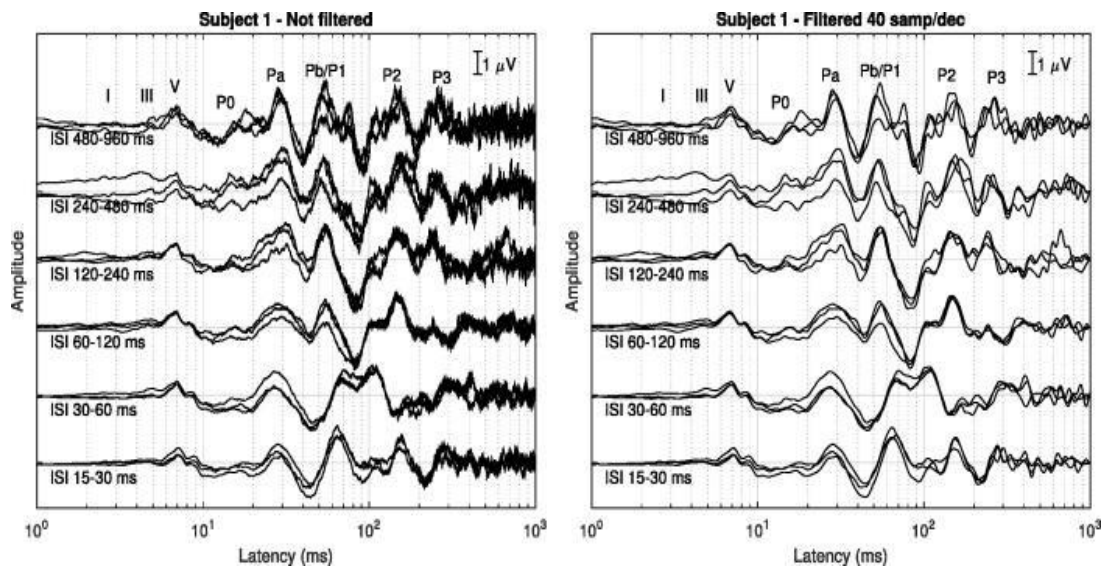


Figura 2.19. Efecto del filtrado dependiente de latencia (derecha) observando una disminución significativa del ruido en el registro procesado con esta técnica (izquierda) (de la Torre et al. 2020).

Capítulo 3.

Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral obtenidos con estimulación aleatorizada en intensidad

3.1. Introducción

Los potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) son un tipo de potencial evocado ampliamente usado en un gran número de aplicaciones clínicas (Burkard and Don, 2007). Los PEATC son evocados por secuencias de estímulos periódicos como clics o tonos enventanados presentados a un nivel determinado (Ferm et al.; 2013, Stevens et al. 2013; Stürzebecher et al. 2001), y es una práctica habitual dejar de presentar estímulos auditivos cuando un audiólogo o un clínico con experiencia determinan que la respuesta neural se presenta en forma de la onda promediada (Hall, 2007; Sininger, 2007).

Generalmente los audiólogos utilizan tres estrategias para detectar la respuesta neuronal de forma subjetiva (visual):

- ◆ Detección de la actividad neuronal sobre una respuesta PEATC: Se apoya en la experiencia del examinador para identificar las componentes de la respuesta en función de la similitud de las amplitudes y latencias de los picos con la forma de onda esperada.
- ◆ Replicación de respuesta: En la que el examinador evalúa si las componentes de PEATC obtenidas a partir de la mitad de las respuestas evocadas disponibles son lo suficientemente replicables en el tiempo y en magnitud (una mayor replicación de las ondas indicaría mayor confianza en que la respuesta se asocia con la presencia de actividad neural, es decir con una respuesta biológica).
- ◆ Seguimiento de la respuesta: Las principales componentes de los PEATC se pueden identificar observando los cambios esperados en la morfología de la respuesta en función de un parámetro de estimulación, por ejemplo, la amplitud

disminuye y las latencias incrementan cuando la intensidad de estímulo disminuye (Elberling and Don, 2007).

La identificación de las componentes de los PEATC en función del nivel de estímulo puede ser de interés para determinar visualmente la presencia de respuesta neurofisiológica en situaciones complejas, donde la morfología de los PEATC es diferente de los patrones establecidos. Posibles ejemplos de estas situaciones complejas son en individuos con hipoacusia (en los que las ondas del PEATC tienen latencias retrasadas y menor amplitud) (Hall, 2007; Sininger, 2007); en personas con alteraciones del sistema nervioso central, incluyendo el neurinoma del acústico (donde los PEATC presenta un incremento del intervalo entre las ondas I-V comparado con la normalidad) (Naito et al., 1999) y las alteraciones incluidas dentro del espectro de la neuropatía auditiva (tienen microfónicos cocleares presentes pero los PEATC están ausentes o alterados de forma severa) (Hood, 2007); o cuando los PEATC se producen como respuesta a un estímulo eléctrico (en los que los PEATC están muy distorsionados por el artefacto eléctrico y la latencia de sus componentes es menor) (Hey et al., 2007).

El principal inconveniente de la práctica actual es que tanto clínicos como audiólogos experimentados necesitan esperar hasta tener disponibles varias señales de PEATC antes de poder beneficiarse de la estrategia de seguimiento de respuesta, lo que conlleva un incremento en el tiempo de la realización de pruebas y en ocasiones, en un retraso en el diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia, sobre todo en niños.

Por este motivo, este estudio tiene como objetivo investigar el valor de la estimulación aleatorizada en intensidad (RSL, por sus siglas en inglés *randomised stimulation level*), una nueva forma de estimulación que permite visualizar de forma simultánea las ondas de PEATC obtenidas mediante diferentes intensidades desde el inicio de la prueba, lo cual proporciona una visualización más rápida de todo el proceso de registro de PEATC.

Las ventajas de la evaluación simultánea de varias intensidades han sido discutidas en estudios previos que han utilizado *estímulos encadenados* (Hamill et al., 1991, 1992), una técnica que usa ráfagas de clics presentados tanto con una intensidad ascendente como descendente a una tasa de presentación del estímulo periódica. Hamill et al. (1991, 1992) demostraron que este tipo de presentación facilitaba la identificación visual de las componentes y aceleraba la estimación del umbral auditivo. Mientras que el modelo de estimulación propuesto en este estudio presenta algunas similitudes con la técnica del estímulo encadenado, se diferencian en que en el modelo RSL, tanto la intensidad de presentación del estímulo como la tasa de presentación del estímulo son aleatorias.

El presente estudio además, evalúa el nivel de confort auditivo que proporciona la estrategia de estimulación propuesta en relación a la estimulación convencional. El confort auditivo es una variable crítica para el éxito de la exploración audiológica, especialmente en recién nacidos y niños, ya que la incomodidad auditiva que experimentan estos pacientes durante la realización de las pruebas puede impedir que permanezcan tranquilos e inmóviles durante la exploración (Diefendorf, 2014). En la mayoría de los casos, el estímulo auditivo se considera desagradable cuando se presentan cambios bruscos de sonido (por ejemplo, la presentación repentina de un sonido de alta intensidad) (Pitchforth, 2010); sin embargo, la presentación continua de un estímulo auditivo concreto con un determinado patrón es fácil de inhibir debido a dos mecanismos: la *adaptación neural*, que consiste en un descenso en el patrón de actividad neurológica cuando se presenta el estímulo de forma continua (Thornton and Coleman, 1975; Gillepsie and Muller, 2009); y la *habitación*, un proceso cognitivo asociado con la

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

atención selectiva que permite inhibir los estímulos que no son imprescindibles mediante la disminución de la respuesta a estímulos después de que ese estímulo se presente de manera prolongada (Rankin et al., 2009; Thompson, 2009). Dado que la forma de presentación del estímulo auditivo propuesta en este estudio consiste en un único patrón de estimulación repetido durante toda la sesión de evaluación, se hipotetiza que este estímulo auditivo será más fácil de inhibir, y que la población general reportará un mayor nivel de confort auditivo durante la prueba con este modelo de estimulación.

3.2. Materiales y métodos

3.2.1 Participantes

Para este estudio se han incluido 11 sujetos voluntarios adultos en edades tempranas (8 mujeres, 25-29 años) sin hipoacusia ni antecedentes de alteraciones auditivas.

3.2.2. Estímulo auditivo

El estímulo auditivo ha consistido en clics de rarefacción de 100 μ s presentados con un intervalo entre estímulos (ISI, por sus siglas en inglés *inter-stimulus interval*) que varía de forma aleatoria entre [38 – 48] ms siguiendo una distribución de probabilidad uniforme, lo que supone una tasa de estimulación promedia de 23.26 estímulos por segundo. El estímulo fue presentado de forma monoaural en el oído derecho utilizando auriculares de inserción (3M E-A-RTONE 3A, 3M Company Inc., St Paul, MN). El estímulo se presentó en cuatro niveles de estimulación: 80-60-40-20 dB por encima del umbral de audición normal (i.e. nHL, por sus siglas en inglés *normal hearing level*). El valor de 0 dB nHL de referencia fue estimado a partir de la media de los umbrales de audición de 10 adultos (5 mujeres, 23-38 años) sin historia de ninguna alteración auditiva, y mediante una audiometría con umbrales obtenidos por tonos puros iguales o menores a 10 dB entre 0.5-8 kHz de frecuencia en ambos oídos. El tiempo de registro dedicado a cada nivel de intensidad se incrementó conforme la intensidad disminuía para compensar la pérdida de calidad de la señal, medida en términos de la relación señal-ruido (SNR, por sus siglas en inglés *signal-to-noise ratio*) debido a la menor amplitud de las componentes evocados con los estímulos de menor intensidad, siendo de 153.6 s (unos 3500 estímulos) a 80 dB nHL, 211.2 s (unos 4900 estímulos) a 60 dB nHL, 268.8 s (unos 6250 estímulos) a 40 dB nHL, y 326.4 s (unos 7600 estímulos) a 20 dB nHL. Se utilizaron 2 modelos de estimulación, ambos con un tiempo total de registro de 16 minutos:

- ◆ Estimulación convencional: Los cuatro niveles de estimulación se presentaron de forma secuencial de forma descendente, es decir, 80 dB nHL seguido de 60 dB nHL, 40 dB nHL y 20 dB nHL. Esta forma de estimulación es equivalente a la empleada en la práctica clínica actualmente para obtener PEATC.
- ◆ Estimulación aleatorizada en intensidad (RSL): Los estímulos de los 4 niveles de estimulación (sobre 22.250 estímulos en total) se intercalaron para formar una señal de estimulación única en la que el nivel de estimulación estaba aleatorizado.

3.2.3. Adquisición del EEG

La adquisición de los datos del electroencefalograma (EEG) tuvo lugar en la Universidad de Granada, en una cabina de exploración preparada para atenuar las señales acústicas y electromagnéticas que pudieran interferir. Durante la sesión de evaluación, los participantes estuvieron sentados cómodamente en un sillón y se les pidió que evitaran realizar movimientos bruscos, así como que dejaran los músculos de su cuello y hombros relajados para minimizar el ruido electro-miogénico. El EEG se registró usando 3 electrodos autoadhesivos Ag/AgCl desechables con pasta conductora. Estos electrodos se colocaron sobre la piel en la parte alta de la frente (Fz, activo), en la mastoides derecha (M2, referencia) en el mismo lado en el que se presenta el estímulo auditivo, y en la parte baja de la frente (Fpz, tierra). Las impedancias entre los electrodos se mantuvieron por debajo de los 5 k Ω en todos los registros. La señal de voltaje diferencial entre el electrodo activo y el de referencia fue amplificada y se pasó por un filtro paso banda (100-3000 Hz) usando un amplificador flexible basado en un diseño previo (Valderrama et al., 2014a), muestreado a 20 kHz y grabado usando 16 bits/muestra.

3.2.4. Análisis de los datos

El procesamiento de los datos se llevó cabo mediante programas desarrollados en MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA). Las señales de PEATC se obtuvieron para cada prueba mediante un filtrado digital del EEG (filtro Butterworth de cuarto orden, [100-3000] Hz), dividiendo el EEG filtrado en segmentos de 40 ms, rechazando el 25% de los segmentos con mayor energía, siendo esta determinada por su valor RMS (por sus siglas en inglés, *root mean square*), y realizando un promedio de los segmentos aceptados. El tiempo de retardo correspondiente al tubo de plástico de los auriculares de inserción y el retraso de los filtros analógicos y digitales fue compensado.

La morfología de las ondas obtenidas en los PEATC fue caracterizada de acuerdo con la amplitud y a la latencia de las ondas I, III y V. La amplitud y la latencia de las componentes de los PEATC fueron medidos mediante un script de MATLAB en el cual se presentaban los cuatro PEATC obtenidos en los diferentes niveles por cada sujeto y por cada modelo de estimulación (convencional o RSL). El orden de presentación fue aleatorizado, y la información del sujeto y el modelo de estimulación no se presentó al evaluador para evitar cualquier posible sesgo subjetivo. Un evaluador experimentado marcó los picos y los valles de las ondas I, III y V que pudieran ser identificadas. Las amplitudes se midieron como una diferencia de voltaje entre el pico y el valle posterior de la onda; y las latencias se midieron como la diferencia de tiempo desde el inicio de la presentación del estímulo hasta el pico de la onda.

La calidad de las ondas de PEATC obtenidas con el modelo de estimulación convencional y RSL se comparó de acuerdo con su SNR, estimado como la diferencia en decibelios entre la varianza de la onda de PEATC en el intervalo de 1 a 11 ms de latencia y la varianza del ruido. La varianza del ruido se midió como la señal resultante de la semidiferencia (i.e. la mitad del valor resultante de la diferencia) entre las dos ondas obtenidas con las dos mitades de las respuestas disponibles, de acuerdo con el método propuesto por Schimmel (1967). El valor de SNR se obtuvo por individuo y método de estimulación mediante la realización de la media de los SNR de los 4 niveles de estimulación en escala lineal, y después convirtiendo la puntuación media a decibelios.

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

3.2.5. Encuesta de confort auditivo

Doscientos treinta y ocho adultos participaron de manera voluntaria en una encuesta online en la que se preguntó sobre su preferencia acerca del confort auditivo entre el modelo convencional y el modelo RSL. En esta encuesta, los participantes escucharon los dos modelos de estimulación durante un breve periodo de tiempo (en torno a 1 minuto) y se les pidió que indicaran su preferencia en una escala de 1 a 5 (siendo 1 “Claramente modelo convencional”, 2 “Modelo convencional”, 3 “Indeciso”, 4 “Modelo RSL” y 5 “Claramente modelo RSL”), considerando que la duración típica de estos modelos de estimulación es de unos 20 minutos. En esta encuesta, RSL se comparó con el modelo convencional tanto en su presentación ascendente como descendente. Antes de marcar su preferencia, los participantes tuvieron que ajustar el nivel de sus dispositivos de manera que una secuencia de 20 dB nHL de clics apenas pudiera ser percibida y que 3 dígitos presentados a 20 dB nHL pudieran ser entendidos, en un intento de unificar la intensidad de presentación entre los participantes y que pudieran tener una representación apropiada y real de la experiencia auditiva. Esta encuesta online se presenta como material suplementario en la sección 1 del Apéndice A, en el que las diferentes técnicas de estimulación pueden ser escuchadas.

3.2.6. Encuesta de estimación de la respuesta neuronal

Catorce audiólogos experimentados participaron en una encuesta online diseñada para evaluar si preferían la estimulación convencional o la estimulación con RSL en función de su facilidad y el tiempo requerido para detectar la respuesta neuronal. La encuesta incluía un video que recreaba lo que el audiólogo vería en tiempo real simultáneamente tanto en el modelo convencional como en RSL para los 11 pacientes a los que se les realizó la prueba. Estos videos fueron presentados con el modelo convencional tanto de forma ascendente como descendente, y fueron acelerados en un factor de 10, de manera que 360 segundos de grabación en tiempo real se presentaron como 36 segundos en la estimulación. Esta encuesta online se presenta como material suplementario en la sección 2 del Apéndice A.

3.3. Resultados

3.3.1. Morfología de los PEATC

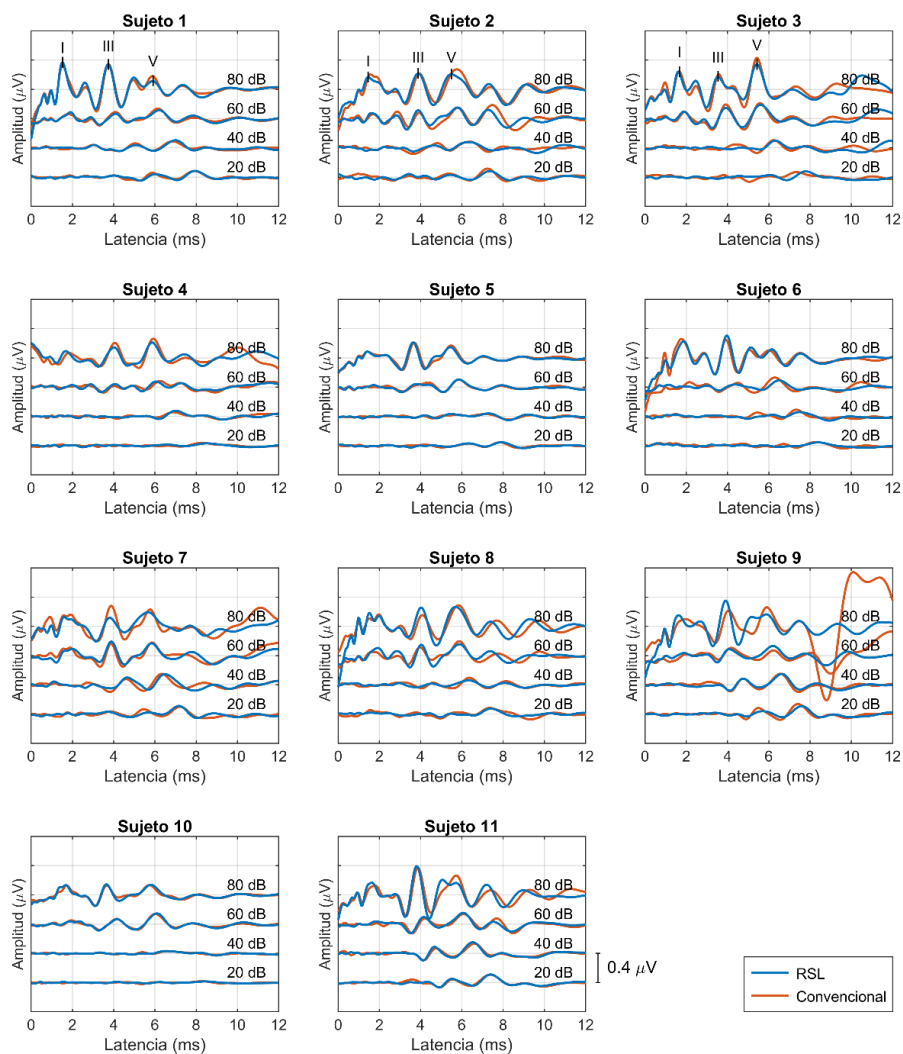


Figura 3.1. Respuestas individuales de PEATC obtenidas con el modelo convencional y con RSL a diferentes niveles de estimulación. Las ondas I, III y V están marcadas en los trazos de PEATC a 80 dB nHL obtenidos con RSL en los tres primeros sujetos.

La Figura 3.1 muestra las señales de PEATC obtenidas mediante el modelo convencional y RSL en los diferentes niveles de estimulación de cada individuo. Esta figura muestra la disminución de amplitud y el incremento de latencia esperada conforme disminuye el nivel de intensidad del estímulo. La inspección visual de estas figuras también permite comprobar que la morfología de las ondas obtenidas con los dos modelos de estimulación es similar, con la única excepción del sujeto 9, donde se visualiza una gran componente de la respuesta del músculo post auricular (PAMR, por sus siglas en inglés, *post-auricular muscle response*) en el modelo convencional a 80 dB nHL y que está ausente en el modelo RSL. Pequeñas diferencias se pueden observar en los sujetos 3, 4 y 7 en las latencias de 10-12 ms en los niveles de estimulación elevados.

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

		Latencias (ms)				Amplitudes (μ V)			
		Convencional		RSL		Convencional		RSL	
		μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ
Onda I	80 dB	1.67	0.18	1.60	0.13	0.36	0.13	0.38	0.12
	60 dB	2.08	0.36	2.16	0.46	0.14	0.07	0.14	0.08
	40 dB	3.06	0.38	3.06	0.43	0.07	0.04	0.05	0.03
	20 dB	3.85	0.36	3.47	0.78	0.08	0.02	0.05	0.02
Onda III	80 dB	3.85	0.17	3.84	0.17	0.40	0.13	0.42	0.16
	60 dB	4.21	0.31	4.18	0.30	0.17	0.09	0.17	0.08
	40 dB	5.03	0.44	4.97	0.52	0.08	0.05	0.07	0.05
	20 dB	5.90	0.43	5.63	0.61	0.07	0.04	0.04	0.03
Onda V	80 dB	5.78	0.19	5.71	0.21	0.34	0.11	0.33	0.10
	60 dB	6.01	0.22	6.02	0.26	0.22	0.07	0.21	0.06
	40 dB	6.64	0.35	6.75	0.42	0.14	0.06	0.14	0.05
	20 dB	7.71	0.46	7.83	0.47	0.12	0.05	0.11	0.04

Tabla 3.1. Media (μ) y desviación estándar (σ) de la latencia (ms) y la amplitud (μ V) de las ondas I, III y V para el modelo convencional y el de estimulación aleatorizada (RSL) a diferentes niveles de estimulación (dB nHL).

	SNR - RSL	SNR - Convencional	Mejora
Sujeto 1	14.39 dB	16.08 dB	-1.69 dB
Sujeto 2	11.40 dB	9.13 dB	2.27 dB
Sujeto 3	5.84 dB	9.76 dB	-3.91 dB
Sujeto 4	7.56 dB	8.37 dB	-0.80 dB
Sujeto 5	14.74 dB	9.81 dB	4.94 dB
Sujeto 6	8.72 dB	10.02 dB	-1.30 dB
Sujeto 7	8.21 dB	6.12 dB	2.09 dB
Sujeto 8	11.99 dB	8.07 dB	3.92 dB
Sujeto 9	16.61 dB	9.59 dB	7.02 dB
Sujeto 10	15.87 dB	12.20 dB	3.67 dB
Sujeto 11	18.85 dB	12.67 dB	6.18 dB
Media	13.93 dB	11.03 dB	2.90 dB
80 dB nHL	17.48 dB	13.59 dB	3.90 dB
60 dB nHL	13.17 dB	10.94 dB	2.24 dB
40 dB nHL	10.98 dB	8.50 dB	2.48 dB
20 dB nHL	9.77 dB	9.22 dB	0.55 dB
Media	13.93 dB	11.03 dB	2.90 dB

Tabla 3.2. Calidad de la forma de la onda medida como la relación ruido-síñal (SNR) en el modelo convencional y en el estimulación aleatorizada (RSL). Las filas de la 2 a la 13 muestran la media de los valores de SNR obtenidos entre los diferentes niveles de estimulación para cada participante; y las filas 14 a la 18 muestran la media de los valores de SNR en diferentes niveles, de media entre los diferentes participantes. Los datos sin procesar de esta tabla se pueden encontrar en el material suplementario (Apéndice A sección 3).

La Tabla 3.1 presenta la media y la desviación estándar de la amplitud y la latencia de las ondas I, III y V. Las tres ondas se pueden identificar en todos los individuos y en todos los niveles de intensidad. Las amplitudes y las latencias son consistentes con la literatura previa (Chalak et al., 2013). El análisis de varianza (ANOVA, por sus siglas en inglés *analysis of variance*) bidireccional no muestra diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) entre los dos modelos de estimulación tanto para las latencias como las amplitudes de las ondas.

La Tabla 3.2 compara la calidad de las ondas de PEATC obtenidas con el modelo convencional y RSL conforme a la SNR de cada participante (filas 2 a 13) y entre niveles de estimulación (filas 14 a 18). Esta tabla muestra que, en promedio, la calidad de las ondas de PEATC con RSL es 2.9 dB mayor que las obtenidas con el modelo convencional, aunque la significancia estadística de este resultado sea débil ($p = 0.084$), probablemente debido al tamaño de la muestra o a la alta variabilidad inter sujeto. Esta tabla también refleja que la mejora de SNR no es uniforme entre los participantes, con la mayor mejoría asociada en el participante con el reflejo del músculo post auricular en el modelo convencional (sujeto 9). Si consideramos al sujeto 9 como un caso anómalo, su exclusión del análisis SNR nos da como resultado una media de SNR de +13.54 dB en RSL y +11.15 dB en el modelo convencional, de manera que la mejora se reduce a 2.39 dB ($p = 0.29$).

La última fila de la Tabla 3.2 muestra que el SNR no es uniforme entre los niveles de estimulación. Mediante un modelo de regresión lineal de SNR en función del nivel de estimulación se muestra una asociación positiva y estadísticamente significativa entre las dos variables en los dos métodos: RSL [$r = 0.52$, y -intercept = -3.8 ± 1.89 , pendiente = 0.13 ± 0.03 , p -valor = $3 \cdot 10^{-4}$], convencional [$r = 0.39$, y -intercept = -5.45 ± 1.46 , pendiente = 0.070 ± 0.027 , p -valor = $9.6 \cdot 10^{-3}$]. Esta tendencia se debe a que la amplitud de las componentes del PEATC aumenta conforme se incrementa el nivel de estimulación (Burkard and Don, 2007). Finalmente, la última fila de la Tabla 3.2 también muestra que la mejora de SNR incrementa con el nivel de estimulación. Esto es consistente con el incremento de la pendiente observado en el análisis de regresión de los datos de RSL respecto al modelo convencional (aunque la diferencia no sea significativa, $p = 0.156$, probablemente debido a la alta variabilidad inter sujeto). Un estudio basado en el test t -Student pareado comparando la SNR de ambos modelos separando por niveles de estimulación aportó valores de p de 0.056, 0.50, 0.29 y 0.86 para niveles de estimulación de 80, 60, 40 y 20 dB nHL respectivamente, mostrando que la mejora se encuentra cercana a la significancia estadística (a pesar del pequeño número de observaciones) sólo en el nivel más alto de estimulación. Los datos de SNR en cada sujeto y el nivel de estimulación se presenta como material suplementario en el Apéndice A (sección 3).

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

3.3.2. Representación integral de la sesión de exploración

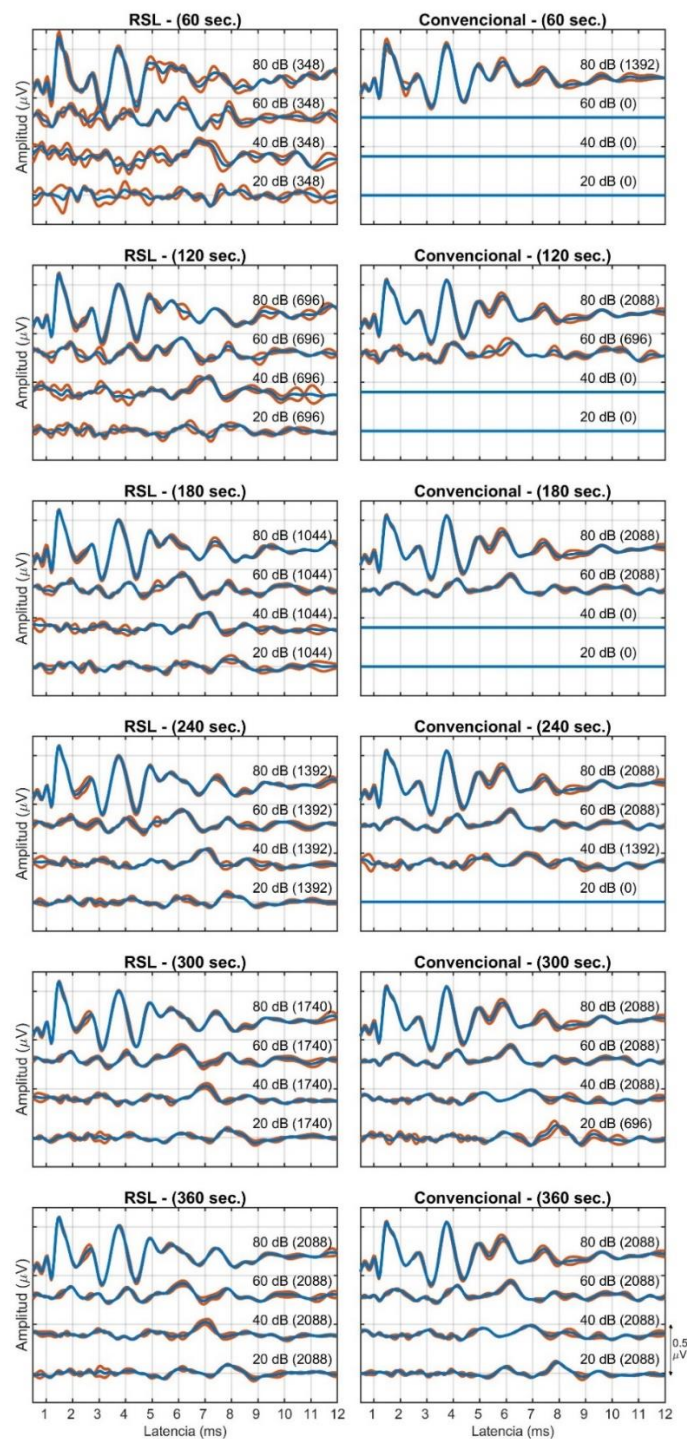


Figura 3.2. Capturas de pantalla del video que recrea el proceso de registro de PEATC para el sujeto 1 usando el modelo RSL (columna izquierda) y el modelo convencional (columna derecha) en diferentes intervalos de tiempo, cuando el modelo convencional se presenta de forma descendente. El número de segmentos promediados por registro de PEATC se presenta entre paréntesis. Las capturas de pantalla para el resto de sujetos con el modelo convencional realizado mediante presentación ascendente y descendente de los niveles de estimulación se encuentra en el material suplementario en la sección 3 del Apéndice A.

El tiempo que el modelo de RSL o el convencional requiere para proporcionar una representación integral de las ondas de PEATC puede ser valorado de forma subjetiva mediante una serie de videos que recrean el registro de las señales de PEATC con los dos modelos de estimulación. A pesar de que la duración total de la prueba de PEATC fue de 960 segundos por cada modelo, para optimizar la comparación visual entre estos dos métodos, los videos recrean los registros de PEATC obtenidos durante los primeros 90 segundos en cada nivel de intensidad en el modelo convencional (360 segundos en total), usando un número de estímulos igual a RSL para una comparación justa entre los dos métodos. Estos videos fueron presentados con el modelo convencional tanto de forma ascendente como descendente, y fueron acelerados en un factor de 10, de manera que 360 segundos de grabación en tiempo real se presentaron como 36 segundos en la estimulación. Estos videos están disponibles en el material suplementario (Apéndice A, sección 2).

La Figura 3.2 muestra una serie de capturas de video en el que se recrea el registro de PEATC con el modelo de RSL (columna izquierda) y con el modelo convencional (columna derecha) para un individuo del estudio (sujeto 1) en diferentes intervalos de tiempo, con el modelo convencional presentado con los estímulos de forma descendente. Capturas de vídeo similares del resto de los participantes con el modelo convencional tanto con presentación de estímulos ascendentes como descendentes se pueden ver en el Apéndice A, sección 4. Las líneas azules muestran la señal promediada utilizando todas las respuestas disponibles, mientras que las líneas naranjas muestran las señales promediadas utilizando las dos mitades de las respuestas disponibles. Estas figuras muestran que el acceso temprano a todos los trazos de los PEATC registrados mediante RSL proporciona una representación integral más rápida de las componentes de los PEATC obtenidos en la prueba. Por ejemplo, la Figura 3.2 muestra que después de 180 segundos de prueba (tercera fila), las componentes de los PEATC pueden ser visualmente identificados en todos los niveles con el modelo de RSL, pero en ese tiempo, solo los PEATC de 80 y 60 dB nHL se han registrado con el modelo convencional. Cuando la técnica convencional es presentada mediante la estimulación ascendente (ver Figura 3.3), los PEATC obtenidos después de 180 segundos de prueba presentan una oscilación de 6-9 ms en la latencia a 20 y 40 dB nHL lo cual, presentado sin los niveles de estimulación a mayor intensidad, podría originar dudas a la hora de determinar los componentes de los PEATC. Sin embargo, el acceso temprano a los trazos de los PEATC de la prueba obtenidos con RSL permite la identificación visual de las ondas de los PEATC a través de la estrategia de búsqueda de respuesta, lo que incrementa la certeza de la existencia de esas ondas y de la detección de la respuesta neurofisiológica.

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

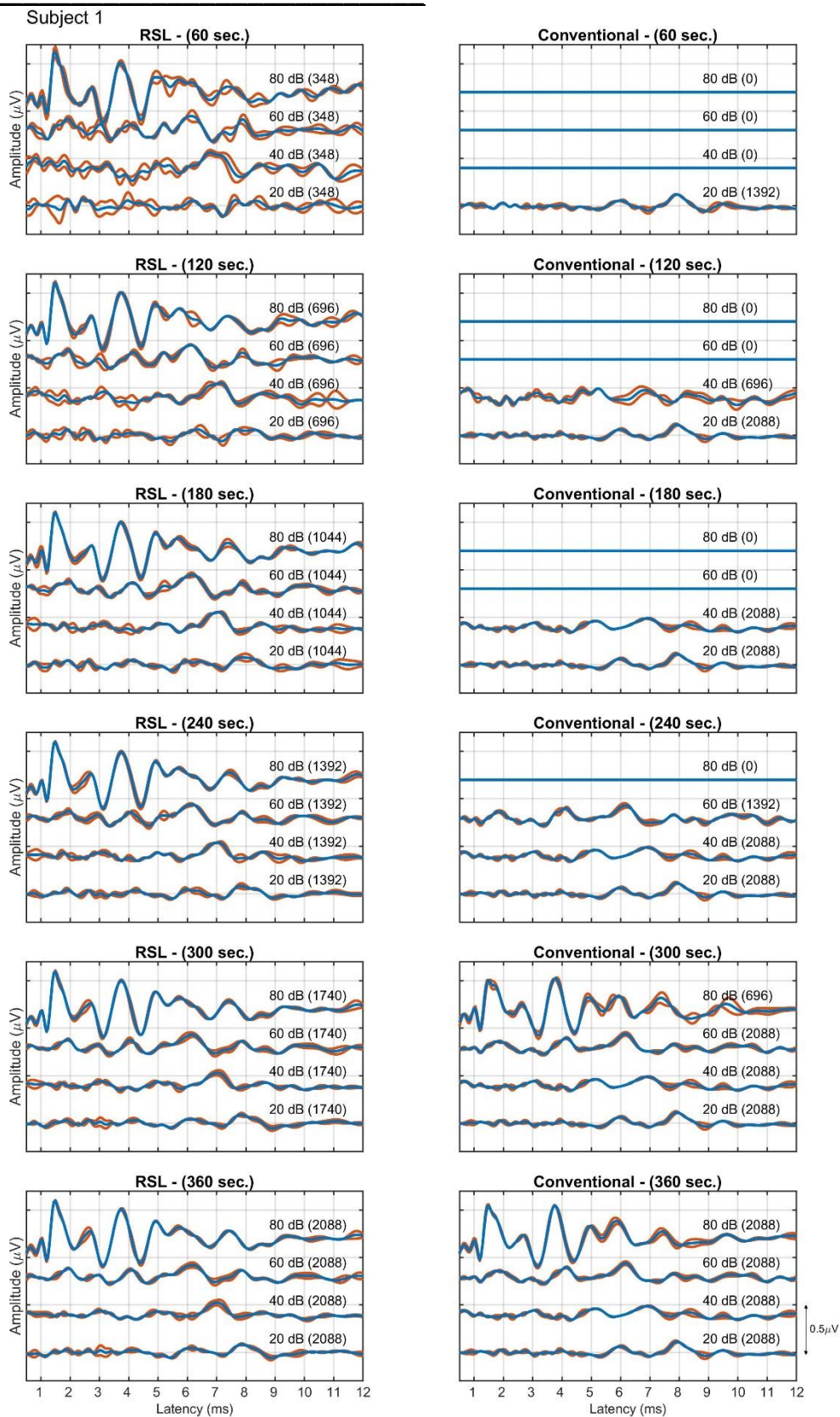


Figura 3.3. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 1.

3.3.3. Confort auditivo

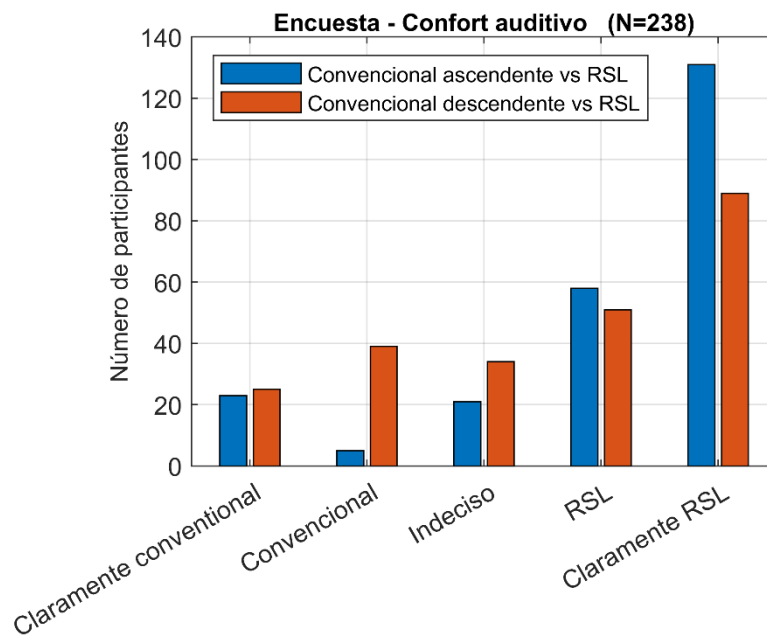


Figura 3.4. Preferencia de confort auditivo entre el modelo convencional y el de estimulación aleatorizada (RSL) reportada por 238 adultos, con el modelo convencional presentado tanto de forma ascendente como descendente.

La Figura 3.4 presenta los resultados de la encuesta online sobre el nivel de confort auditivo tanto en el modelo convencional (con estimulación de intensidad ascendente y descendente) como en RSL. Los resultados muestran que independientemente del orden de presentación del estímulo en el modelo convencional, la mayoría de los participantes reportan mayores niveles de confort auditivo con el modelo de RSL. Además, esta figura muestra un patrón de satisfacción diferente cuando RSL se compara con el modelo convencional con estimulación de intensidad ascendente o descendente, prefiriendo la mayoría de los participantes el modelo convencional cuando el nivel de estimulación se presenta de forma descendente respecto a la forma ascendente.

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

3.3.4. Detección de la respuesta neuronal

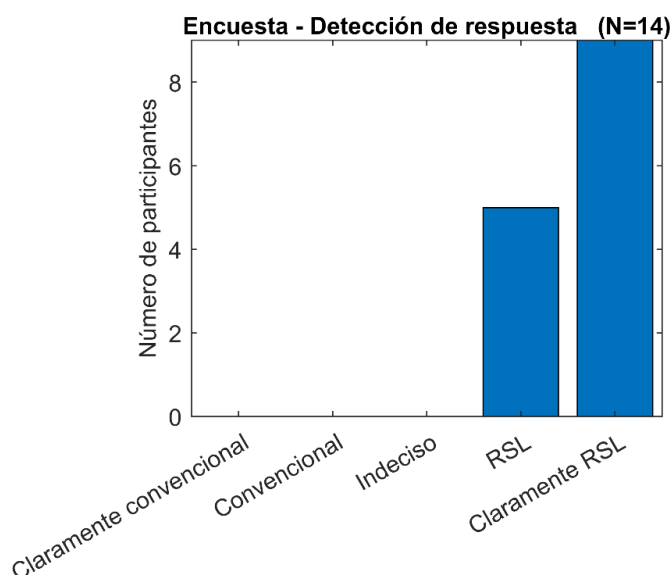


Figura 3.5. Preferencia del modelo de estimulación entre el modelo convencional y RSL para determinar el umbral auditivo reportada por 14 audiólogos tras visualizar la simulación de ambos modelos.

La Figura 3.5 muestra los resultados de la encuesta online que evalúa la preferencia de audiólogos experimentados entre los dos modelos de estimulación de acuerdo con la facilidad y al tiempo que se precisó para detectar respuesta neural. Esta figura muestra que todos los audiólogos experimentados reportaron una mayor preferencia por el modelo RSL sobre el convencional.

3.4. Discusión

En este capítulo se presenta el método RSL, una forma de estimulación en el que el nivel de estímulo presentado está aleatorizado, en lugar de ser presentado en orden secuencial como ocurre en la estimulación convencional. El valor clínico de RSL fue evaluado en términos de facilidad y rapidez para estimar los umbrales auditivos por audiólogos experimentados; y de confort auditivo frente al estímulo.

RSL y el modelo de estimulación convencional han sido comparados en distintos aspectos:

- ◆ Su morfología mediante un análisis estadístico de la amplitud, la latencia y el SNR.
- ◆ La rapidez subjetiva con la que se obtiene una representación comprensible y fiable de los PEATC registrados durante la prueba a través de una serie de vídeos que recrean el proceso de registro de PEATC.
- ◆ El nivel de confort auditivo del estímulo auditivo a través de una encuesta online.

Contrariamente a nuestra predicción inicial, el análisis estadístico de las componentes de los PEATC mostró una amplitud y unas latencias similares entre los dos modelos de estimulación (ver sección 3.3.1), lo que indica que los mecanismos de adaptación neuronal asociados a los cambios en el nivel de estimulación no fueron significativos para la tasa de presentación de estímulos utilizada en este estudio (23.26 estímulos por segundos de media, con un ISI distribuido uniformemente entre 38-46 ms). Este resultado es consistente con la literatura previa, en la que se ha observado que el mecanismo de adaptación neuronal influye la mayoría de las veces en la morfología de los PEATC con tasas de estimulación por encima de 40 estímulos por segundo (Thornton and Slaven, 1993; Valderrama et al., 2012, Valderrama et al., 2014c). Futuros estudios podrían investigar el efecto de RSL en la morfología de componentes más tardíos (respuestas de latencia media o potenciales evocados auditivos corticales), en los cuales se espera que se encuentren influenciados no solo por efectos más intensos de adaptación neuronal (Bardy et al., 2014; Valderrama et al., 2014c) sino también por habituación (Rankin et al., 2009; Thompson, 2009).

Este estudio también mostró que la calidad de los PEATC obtenidos con RSL fue en torno a 3 dB mayor que el obtenido con el modelo convencional. Aunque la significancia estadística de esta mejora fue mínima, los resultados del experimento mostraron que fue más relevante en niveles de estimulación elevados. Puesto que las ondas de PEATC obtenidas con ambos modelos son similares, la mejora de SNR de RSL respecto al modelo convencional debe estar asociada con un incremento del ruido de fondo en el último, específicamente concentrado en los niveles más altos de estimulación. Este análisis también mostró que la mejora del SNR no fue uniforme entre los participantes, y que una mayor mejora del SNR se encontró en el sujeto 9 que presentó una respuesta del músculo post auricular en los niveles de estimulación más altos en el modelo convencional, pero de manera interesante, esta respuesta miogénica no se encontró en RSL. Este resultado podría asociarse con el mayor confort auditivo frente al estímulo de RSL, ya que el reflejo del músculo post auricular tiende a estar presente cuando los sujetos tienen los músculos del cuello y de los hombros tensos (Hall, 2007; Matas et al., 2009). Se podría investigar en próximos estudios la conexión entre el confort auditivo y el reflejo del músculo post auricular, y si RSL pudiera obtener unos PEATC menos contaminados por la respuesta miogénica de este músculo. Respecto a este punto, un importante beneficio de RSL sobre el método convencional es que los efectos adversos del ruido y el estado del paciente durante la realización de la prueba se distribuyen de forma igualitaria a lo largo de los diferentes niveles de estimulación, lo que podría derivar en señales de PEATC de una calidad similar entre los diferentes niveles. Dado que la tensión que experimentan los pacientes tanto adultos como niños durante la realización de los PEATC puede conllevar que no se registren adecuadamente las ondas, esta distribución igualitaria de esos efectos sobre las ondas que aporta el registro con RSL es de un valor clínico fundamental.

Los videos que recrean el registro de PEATC mediante RSL y el modelo convencional muestran visualmente que RSL fue más efectivo a la hora de facilitar una representación integral y más clara de todas las señales de PEATC en la sesión de registro, lo que podría ayudar tanto a los audiólogos como a los clínicos a hacer uso de la estrategia de *seguimiento de respuesta* desde el comienzo de la prueba, y así aumentar su confianza en determinar la presencia de respuesta neurofisiológica y en la identificación de las componentes de los PEATC. Esto es especialmente crítico en aplicaciones clínicas que requieren una elevada certeza para establecer que existe una respuesta neurofisiológica o que el patrón de PEATC es anormal, como ocurre en casos como en pacientes con implante coclear en deformidades cocleares como una cavidad común (Zhang et al., 2017;

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

Kaga et al., 2020), en pacientes con neurinoma del acústico (Gordon and Cohen, 1995; Schmidt et al., 2001), o en niños recién implantados con un implante coclear, los cuales tienen una maduración incompleta de sus vías auditiva (Thai-Van et al., 2007). Además, los audiólogos y los clínicos se pueden beneficiar del acceso a las señales PEATC desde el inicio de la prueba durante la evaluación clínica rutinaria para la estimación de los umbrales auditivos. De hecho, la Figura 3.5 muestra que todos los audiólogos encuestados prefirieron RSL frente al método convencional. No obstante, es importante considerar que las recreaciones presentadas en este trabajo aportan una evaluación subjetiva de la eficiencia de RSL, y que sería interesante un nuevo estudio que investigue la reducción del tiempo de exploración de RSL respecto al modelo convencional de forma sistemática en escenarios clínicos reales, en los que los audiólogos y los clínicos deciden si hay que parar la estimulación auditiva cuando una respuesta neural se detecta mediante inspección visual en la población con o sin alteraciones auditivas. Esta disminución del tiempo de realización de la prueba conllevaría poder realizar un mayor número de pruebas al día, disminuyendo la lista de espera de estas pruebas funcionales, con el consiguiente adelanto en el diagnóstico y tratamiento de la hipoacusia, que es fundamental principalmente en niños.

La morfología similar de las señales de PEATC de acuerdo a sus latencias y amplitudes entre los dos modelos de estimulación encontrados en el trabajo actual, así como el fuerte potencial de RSL para mejorar la detección de respuestas, es coherente con estudios previos que han investigado la eficacia de técnicas similares que emplean ráfagas de clics de diferentes niveles presentados de forma secuencial en orden ascendente o descendente con una tasa de estimulación fija, además de aportar una representación simultánea de diferentes PEATC entre diferentes intensidades. Esta técnica fue propuesta originalmente por Spoor et al. (1974) para una prueba rápida de electrococleografía, siendo posteriormente adaptada por Hamill et al. (1991,1992) para estimular umbrales auditivos con PEATC, quienes denominaron esta técnica como *estímulos-encadenados*. Estos estudios mostraron que cuando la técnica de estímulos encadenados se comparaba con el método convencional de estimulación, los potenciales evocados auditivos eran de una morfología similar y los umbrales auditivos podían ser determinados de forma más rápida (Spoor et al., 19974; Hamill et al., 1991,1992). Comparado con el método de estímulos encadenados, la técnica propuesta de RSL presenta tres ventajas importantes que van a ser presentadas a continuación.

En primer lugar, los estímulos auditivos del método de estímulos encadenados se presentan con una tasa de estimulación fija, sin embargo, RSL no solo aleatoriza el nivel de estimulación, sino que también lo hace con el intervalo entre estímulos. Esta aleatorización en la tasa de estimulación permite que se registren PEATC a tasas más rápidas de 100 estímulos por segundo, mediante el uso de intervalos entre estímulos menores a 10 ms y estimando los PEATC mediante técnicas de deconvolución (de la Torre et al., 2019, 2020; Valderrama et al., 2012, 2014c, 2016). Esto permitiría la investigación de los efectos de adaptación neural derivados tanto de la tasa de presentación del estímulo como del nivel de presentación de este. De hecho, Valderrama et al. (2014b) diseñaron un modelo experimental que permitía la caracterización de dos mecanismos de adaptación neural asociados con la tasa de estimulación del estímulo, y este estudio encontró que la morfología de los PEATC se veía afectada tanto por una adaptación rápida (mediante la realización de la media de la tasa de estimulación en los escasos milisegundos previos) y la adaptación lenta (el valor medio de la tasa de

estimulación en las decenas de milisegundos previas). La investigación de los efectos de adaptación neural lenta y rápida derivados tanto de la tasa de estimulación como del nivel de estimulación podría tener implicaciones importantes en los campos adyacentes de investigación auditiva, como la investigación de indicadores neurales de pérdida de audición oculta (HHL, por sus siglas en inglés *hidden hearing loss*). En esta patología se encuentran englobados individuos con umbrales auditivos normales, pero con importantes dificultades de comprensión en ambientes con ruido. Estudios en animales han asociado HHL con la incapacidad de las neuronas del tronco encéfalo de adaptarse a situaciones de ambientes ruidosos (Bakay et al., 2018) y que se pueden visualizar con alteraciones de las ondas de PEATC como una disminución de la amplitud de la onda I en estos modelos animales (Hickox et al. 2017; Kohrman et al., 2020).

En segundo lugar, el método de estímulos encadenados utiliza ráfagas de estímulos tanto en orden ascendente como descendente para el nivel de estimulación con un tiempo de separación determinado entre las ráfagas. Como consecuencia, los PEATC obtenidos con el método de estímulos encadenados estarán afectados de forma significativa por mecanismos de adaptación a corto plazo (la morfología de los PEATC en cada nivel de estimulación estará altamente influida por los estímulos presentados justo antes en la ráfaga), ya que el uso de las mismas secuencias a lo largo de toda la prueba produciría un efecto sistemático en la morfología de cada PEATC. Se podría esperar que el efecto de la adaptación a corto plazo fuera de mayor magnitud cuando la tasa de estimulación se incrementa (Thornton and Slaven, 1993; Valderrama et al., 2012; Valderrama et al., 2014c), lo que podría explicar por qué Hamill et al. (1992) encontró diferencias estadísticamente significativas en las amplitudes de las ondas V entre el método convencional y el de estímulos encadenados cuando se compararon en un experimento con participantes con hipoacusia conductiva simulada cuando se usó una tasa de estimulación rápida (73 estímulos por segundo), pero no se encontraron diferencias cuando los dos métodos fueron comparados en los grupos de hipoacusia con tasas de presentación de estímulos lentas (21.7 estímulos por segundo). Por el contrario, la técnica de RSL emplea una serie continua de estímulos en los que el nivel de presentación está completamente aleatorizado, lo que hace que predominen mecanismos de adaptación a largo plazo (la morfología de los PEATC se ve influenciada por la presentación de numerosos estímulos previos). El estudio de los mecanismos de adaptación a largo plazo podría tener implicaciones importantes en la investigación de la respuesta neurofisiológica a la estructura fina de un estímulo basado en voz real, en el que el nivel acústico fluctúa significativamente en el tiempo.

Por último, el hecho de que la técnica de estímulos encadenados utilice la misma ráfaga de estímulos repetida durante toda la prueba implica que el número de presentaciones por nivel es constante, es decir, los PEATC a diferentes niveles de estimulación se obtienen con el mismo número de estímulos. Sin embargo, RSL puede usar secuencias de estimulación con diferente número de repeticiones por nivel, lo que permite compensar la pérdida de calidad debido a las amplitudes más bajas en los niveles más bajos al incrementar el número de repeticiones. Por ejemplo, en este estudio se presentaron alrededor de 3500 estímulos a 80 dB nHL, 4900 estímulos a 60 dB nHL, 6250 estímulos a 40 dB nHL y 7600 estímulos a 20 dB nHL. Además, RSL tiene un fuerte potencial para ser escalado, pues la flexibilidad en la estimulación de RSL permitiría una selección optimizada del nivel de presentación en tiempo real considerando evaluaciones automáticas de la calidad de los PEATC y la detección de la respuesta utilizando técnicas como las propuestas en Valderrama et al. (2014d). RSL también podría utilizar estímulos auditivos con especificidad frecuencial como los tonos inventanados para obtener de

3. POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DEL TRONCO CEREBRAL OBTENIDOS CON ESTIMULACIÓN ALEATORIZADA EN INTENSIDAD

forma simultánea PEATC evocados por diferentes frecuencias. Este enfoque ha sido validado usando el método de estímulos encadenados (Mitchell et al., 1999; Petoe et al., 2009).

Los resultados de la encuesta online para evaluar el confort auditivo en ambos modelos de estimulación mostraron una mayor preferencia hacia la estimulación RSL. Aunque esta tendencia no fue uniforme entre los participantes, y algunos participantes mostraron una clara preferencia hacia la estimulación convencional, la mayor parte de los encuestados reportaron una mayor satisfacción con RSL, probablemente debido a una mayor facilidad para inhibir el estímulo. Comparado con el modelo convencional, que presenta cambios abruptos de sonido cuando se escuchan los diferentes niveles, los resultados sugieren que la presentación continua de un patrón auditivo en RSL durante toda la prueba podría beneficiarse tanto del mecanismo de adaptación neural (Thornton and Coleman, 1975; Gillespie and Muller, 2009) como de habituación (Rankin et al., 2009; Thompson, 2009). Es importante mencionar que el presente estudio evaluó el confort auditivo de los modelos de estimulación convencional y RSL en adultos, sin embargo, desde el punto de vista clínico, sería muy relevante realizar una nueva investigación sobre el nivel de confort de RSL en recién nacidos y niños (ya que es la población en la que el confort auditivo es crítico) (Diefendorf, 2014), para poder de este modo evaluar si RSL proporciona un menor número de casos que requieran sedación o anestesia para realizar los PEATC, lo cual reduciría en este grupo de pacientes los riesgos asociados a estos procedimientos. También es recomendable interpretar el resultado de esta encuesta con cierto grado de cautela, ya que las tasas de satisfacción no se obtuvieron en un escenario clínico real, sino a través de una estimulación acelerada artificialmente (20 minutos de prueba real se recrearon en 1 minuto en la encuesta). Próximos estudios podrían comparar las puntuaciones de la experiencia auditiva obtenidas en este estudio con las obtenidas en un escenario clínico real.

Tomado en su conjunto, la morfología similar de las ondas de PEATC obtenidas por el modelo convencional y RSL, junto con la mayor preferencia de RSL en términos de facilidad y rapidez para estimar el umbral auditivo por audiólogos experimentados y el confort auditivo de la población general, demuestran el valor clínico de RSL y abren nuevas oportunidades de investigación para la comunidad científica.

3.5. Conclusiones

En este capítulo se presenta un estudio que tiene como objetivo investigar el valor de RSL, un nuevo modelo de estimulación en el que el nivel de estímulo auditivo es aleatorizado en lugar de presentarse de forma secuencial. Los resultados muestran que:

- ◆ Poder usar la estrategia de búsqueda de respuesta desde el inicio de la prueba facilita la detección de respuesta neurofisiológica y la identificación de las componentes de los PEATC.
- ◆ Cuando el promedio de la tasa de estimulación empleado fue de 23.26 estímulos por segundo, las ondas obtenidas de PEATC mediante el modelo convencional y RSL presentaron una morfología similar.

-
- ◆ La población general encontró la presentación continua del patrón de estímulo de RSL más confortable comparado con el modelo convencional.
 - ◆ Los audiólogos expertos encontraron que el modelo RSL proporcionaba una mayor rapidez y facilidad para estimar el umbral auditivo.

Estos hallazgos validan el potencial clínico de RSL y podrían inspirar nuevas investigaciones en este terreno de la investigación auditiva.

Capítulo 4.

La respuesta neurofisiológica a diferencias interaurales de tiempo

4.1. Introducción

La audición binaural tiene un papel fundamental en la percepción auditiva, en la calidad de la audición y en la comprensión de la voz, principalmente en ambientes ruidosos. Se define binauralidad como la capacidad del sistema auditivo para integrar los estímulos auditivos que perciben los dos oídos (Van Yper et al., 2015), lo cual permite localizar las fuentes de sonido, segregar distintas fuentes sonoras y mejorar la inteligibilidad de la voz en ambientes ruidosos (Bronkhorst, 2020; Hawley et al., 2004; Undurraga et al., 2016; San Victoriano & López-Poveda, 2021)).

Los principales mecanismos que permiten la localización de fuentes de sonido se basan en la codificación neuronal de diferencias de tiempo e intensidad percibidas entre cada uno de los oídos. Esto se conoce como diferencia interaural de tiempo (ITD, por sus siglas en inglés *interaural time difference*) y diferencia interaural de intensidad (ILD, por sus siglas en inglés *interaural level difference*). Este capítulo presenta una metodología innovadora que permite obtener la respuesta neuronal a diferencias de ITD y discute su importancia como medida objetiva de percepción binaural.

La literatura muestra que la sensibilidad a las diferencias interaurales de tiempo disminuye con la edad (Babkoff et al., 2002), y se encuentra alterada en hipoacúsicos (Moore et al., 1991). Por este motivo, el desarrollo de una medida objetiva de binauralidad resultaría de gran importancia en la práctica clínica diaria, sobre todo en pacientes con hipoacusia asociada. Sin embargo, los métodos propuestos hasta la fecha no han tenido un gran impacto como aplicación clínica.

El principal método reportado en la literatura está basado en la obtención de la *componente de interacción binaural*, conocido como BIC (por sus siglas en inglés, *binaural interaction component*) (Van Yper et al., 2015). El BIC se considera actualmente la principal medida objetiva de binauralidad. La Figura 4.1 muestra un ejemplo de cómo se obtiene la respuesta BIC. Las dos trazas superiores muestran los potenciales evocados auditivos del tronco cerebral (PEATC) obtenidos de manera monoaural en el oído derecho

(marcado con una R) y en el oído izquierdo (marcado con una L). La tercera traza resulta de la suma de las anteriores dos respuestas (marcado como L+R). La cuarta traza (marcada con una B) corresponde con la respuesta de PEATC obtenida con estimulación binaural. Finalmente, la traza inferior es el BIC, el cual resulta de restar la suma de las respuestas monoaurales (i.e., L+R) a la respuesta binaural, es decir $BIC = B - (L+R)$. El BIC es, por tanto, el residuo entre la respuesta binaural y las dos respuestas monoaurales.

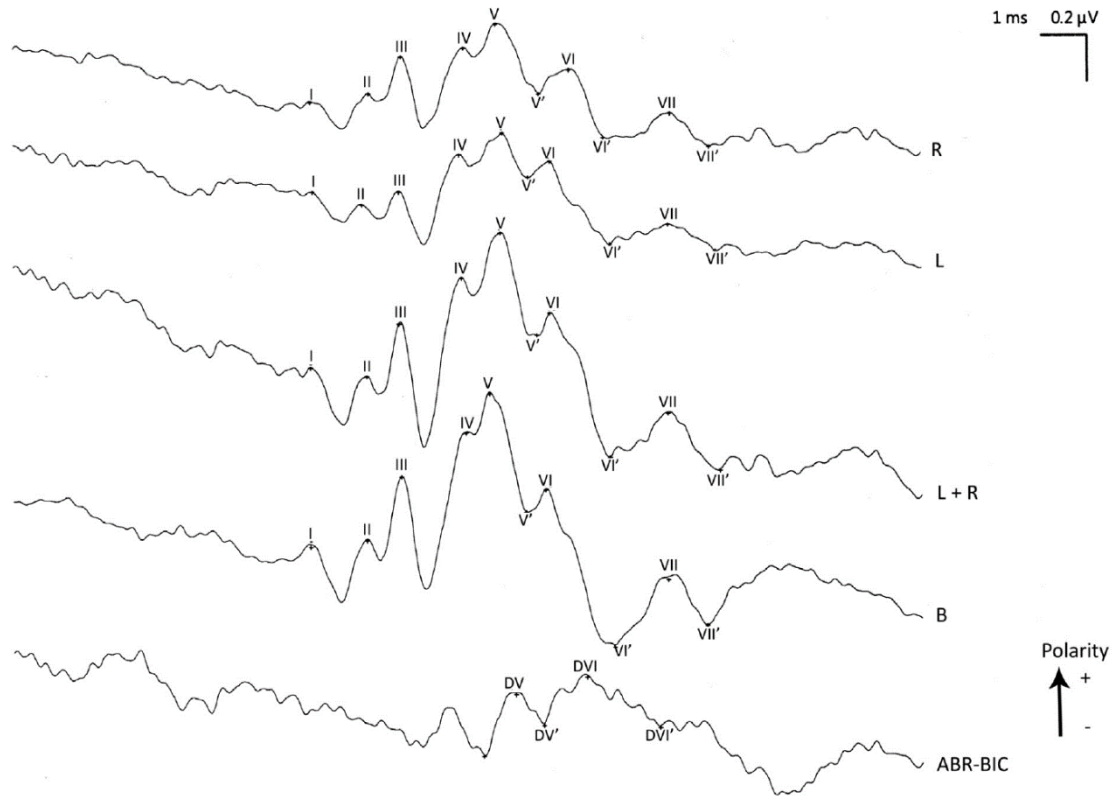


Figura 4.1. Ejemplo de la obtención de la componente de interacción binaural (BIC, por sus siglas en inglés - binaural interaction component). Figura adaptada de Van Yper et al. (2015).

La presencia del BIC se considera como una evidencia de la interacción binaural a nivel de la vía auditiva en el tronco cerebral (Van Yper et al., 2015). Si la respuesta binaural representase la actividad de dos vías que no interaccionasen, la respuesta binaural sería equivalente a la suma de las respuestas del lado derecho e izquierdo, y por tanto, el BIC sería nulo. Sin embargo, se ha demostrado que en sujetos normo-oyentes, los PEATC obtenidos mediante estimulación binaural son diferentes a la suma de las respuestas de cada lado, generando la componente BIC tal y como muestra la Figura 4.1 (Dobie & Berlin, 1979).

El BIC se ha empleado en la literatura como medida binaural en pacientes con implantes cocleares, con la intención de evaluar la integración binaural de estímulos acústicos y eléctricos en oyentes bimodales (Van Yper et al., 2015). Los pacientes con audición bimodal son los que tienen una estimulación en un oído mediante un implante coclear (estímulo eléctrico) y en el oído contralateral mediante un audífono (estimulación acústica), aunque existen casos en los que el oído implantado tiene audición residual en frecuencias graves, pudiendo estimularlos mediante audífono e implante coclear de forma simultánea (estimulación electroacústica). Sin embargo, el uso del BIC no se ha extendido a la práctica clínica debido a que existe una gran variabilidad de su morfología entre

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

sujetos diferentes. Se han descrito varias ondas y picos, pero no hay consistencia en el registro de esta medida en sujetos adultos sin problemas auditivos. Van Yper et al. (2015) establecen que DV es la componente más consistente del registro de PEATC con BIC y sus resultados fueron consistentes con la literatura previa (Dobie & Norton, 1980; Levine & Davis, 1991; Stollman et al., 1996), pero DVI no es consistente en su presentación entre sujetos. Esta alta variabilidad, junto con el hecho de que el BIC generalmente no presenta una respuesta de una alta magnitud, es una barrera importante de esta metodología para la práctica clínica. Además, es común que el BIC no esté presente en una alta proporción de sujetos normo-oyentes. Por tanto, el BIC no es una solución óptima para el diagnóstico clínico de audición binaural (Van Yper et al., 2015).

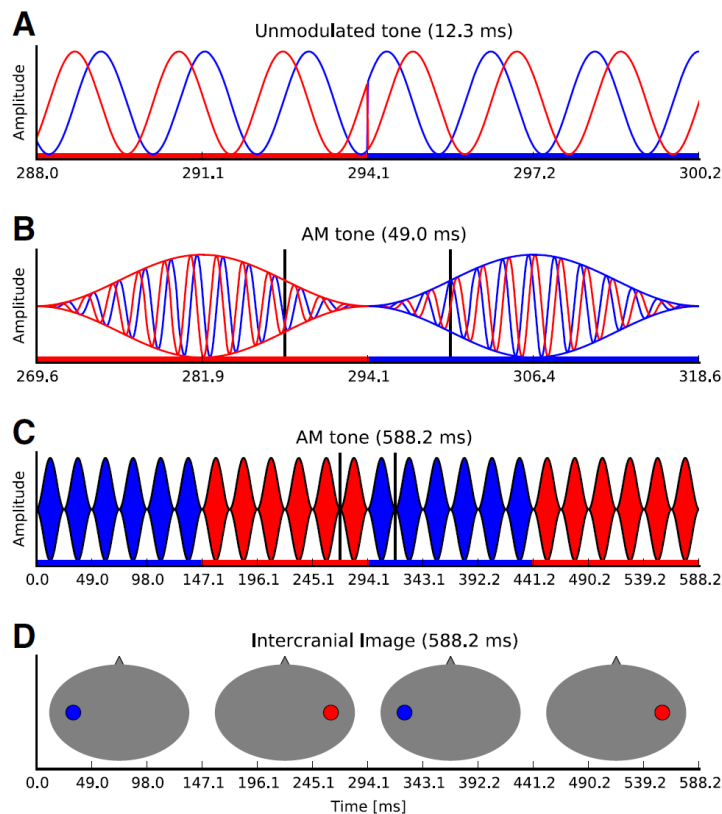


Figura 4.2. Esquema que describe el método *inter-phase modulation - following responses (IPM-FR)* propuesto por Undurraga et al. (2016).

Otra metodología altamente prometedora ha sido propuesta por Undurraga et al. (2016), la cual se basa en introducir diferencias de fase en un tono de baja frecuencia modulado por una señal sinusoidal, la cual genera ITDs entre los dos oídos que evocan una respuesta cortical. La Figura 4.2 muestra un esquema que describe el método de Undurraga et al. (2016), el cual se conoce como *inter-phase modulation – following responses (IPM-FR)*. En la Figura 4.2.A se muestra un tono de 520 Hz presentado en los dos oídos – el color rojo indica el tono presentado en el oído derecho y el color azul el tono presentado en el oído izquierdo. Esta figura muestra que hasta el milisegundo 294.1 el estímulo llega antes al oído derecho que al izquierdo (esto se conoce como que el oído derecho *lidera*), mientras que tras el milisegundo 294.1 el oído que lidera es el izquierdo. En la Figura 4.2.B se muestra cómo el tono presentado en la Figura 4.2.A está modulado por una envolvente sinusoidal de 40.8 Hz, y que el valle de la modulación ocurre exactamente en el cambio de fase, i.e. en el milisegundo 294.1. En la Figura 4.2.C, se presenta una escala

de tiempo más amplia, y muestra que el cambio de oído que lidera ocurre con una periodicidad de 6.8 Hz. En la Figura 4.2.D se muestra que en los primeros seis ciclos el oído que lidera es el izquierdo, los siguientes seis ciclos el oído que lidera es el derecho, y así sucesivamente.

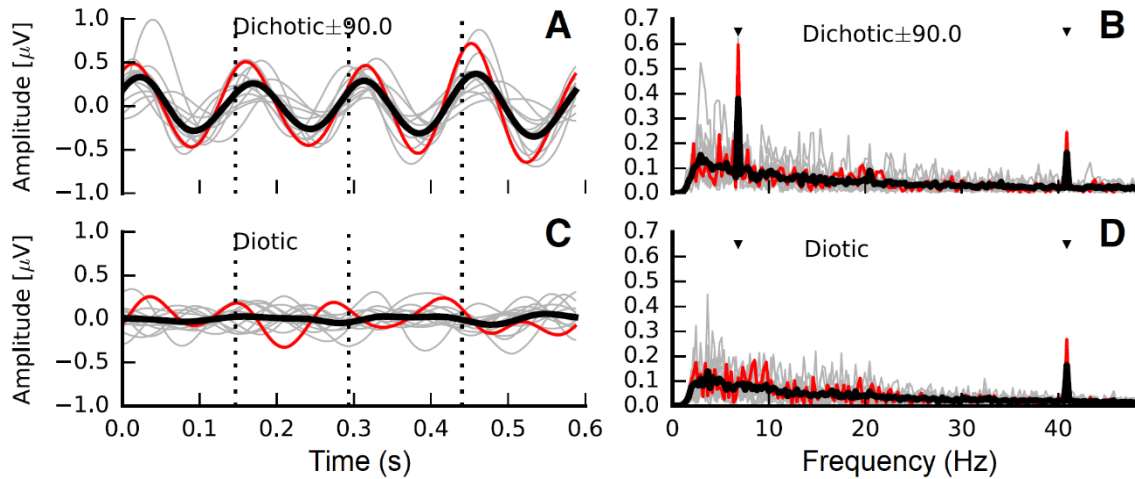


Figura 4.3. Respuesta esperada al método IPM-FR en el dominio del tiempo (A y C) y en el dominio de la frecuencia (B y D) para un estímulo con una diferencia de fase de 90° (sub-figuras A y B) y para un estímulo diótico (C y D, i.e. ambos oídos reciben el mismo estímulo). Figura adaptada de Undurraga et al. (2016).

La Figura 4.3 muestra la respuesta neuronal esperada al método IPM-FR en el dominio del tiempo (Figura 4.3.A y Figura 4.3.C) y en la frecuencia (Figura 4.3.B y Figura 4.3.D) para un estímulo con una diferencia de fase de 90° (Figura 4.3.A y Figura 4.3.B) y para un estímulo diótico (i.e. mismo estímulo en los dos oídos, Figura 4.3.C y Figura 4.3.D). En la Figura 4.3.A, se muestra que la respuesta esperada a cambios en la fase entre los dos oídos es una respuesta cortical de estado estable, la cual puede analizarse de manera óptima en el dominio de la frecuencia, tal y como muestra la Figura 4.3.B. En la Figura 4.3.B, se muestra que el espectro de la respuesta neuronal presenta energía (i) en la frecuencia de 40.8 Hz (correspondiente a la modulación, o a la envolvente del estímulo), y también (ii) en la frecuencia de 6.8 Hz (asociada con el cambio de lateralidad entre los dos oídos que proporciona las diferencias de fase). Las Figuras 4.3.C y 4.3.D muestran que ante la ausencia de diferencias de fase (estímulo diótico), la respuesta evocada es nula en el dominio del tiempo (Figura 4.3.C) y la frecuencia 6.8 Hz no presenta energía por encima del fondo de ruido (Figura 4.3.D).

Undurraga et al. (2016) demostró que el método IPM-FR es una medida robusta del procesamiento de ITD en sujetos normo-oyentes y podría llegar a ser un método útil para estudiar el procesamiento binaural. La principal limitación del método IPM-FR es que proporciona una respuesta de estado estable, tal y como muestra la Figura 4.3, y por tanto, no permite conocer cuáles son los centros generadores de estas respuestas, limitando de este modo su valor clínico. Para conocer la actividad neuronal asociada con distintos centros generadores es necesario obtener la respuesta transitoria o *transiente*.

Este capítulo presenta una nueva metodología basada en el método propuesto por Undurraga et al. (2016) que proporciona una respuesta transiente a diferencias interaurales de tiempo sobre la cual pueden identificarse los centros generadores. Este método está basado en técnicas avanzadas de procesamiento de señal elaboradas por

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

nuestro grupo de trabajo en la Universidad de Granada (Valderrama et al., 2012, 2014, 2016; de la Torre et al., 2019, 2020) que permiten la deconvolución de respuestas neuronales solapadas. El capítulo discute el potencial clínico de esta metodología.

4.2. Materiales y métodos

4.2.1. Participantes

Para este estudio se reclutaron 30 participantes (12 mujeres) con edades comprendidas entre 13 y 67 años (media \pm desviación estándar = 34.3 ± 18.9 años) sin hipoacusia ni antecedentes de alteraciones auditivas.

4.2.2. Estímulo auditivo

La Figura 4.4 muestra el estímulo auditivo empleado para este estudio, el cual consistió en un pulso tonal de 520 Hz de 12.5 ms de duración enventanado por una ventana de Hanning. Como referencia, el tiempo de comienzo del estímulo se estableció al inicio del pulso, indicado con un círculo color púrpura en la Figura 4.4.

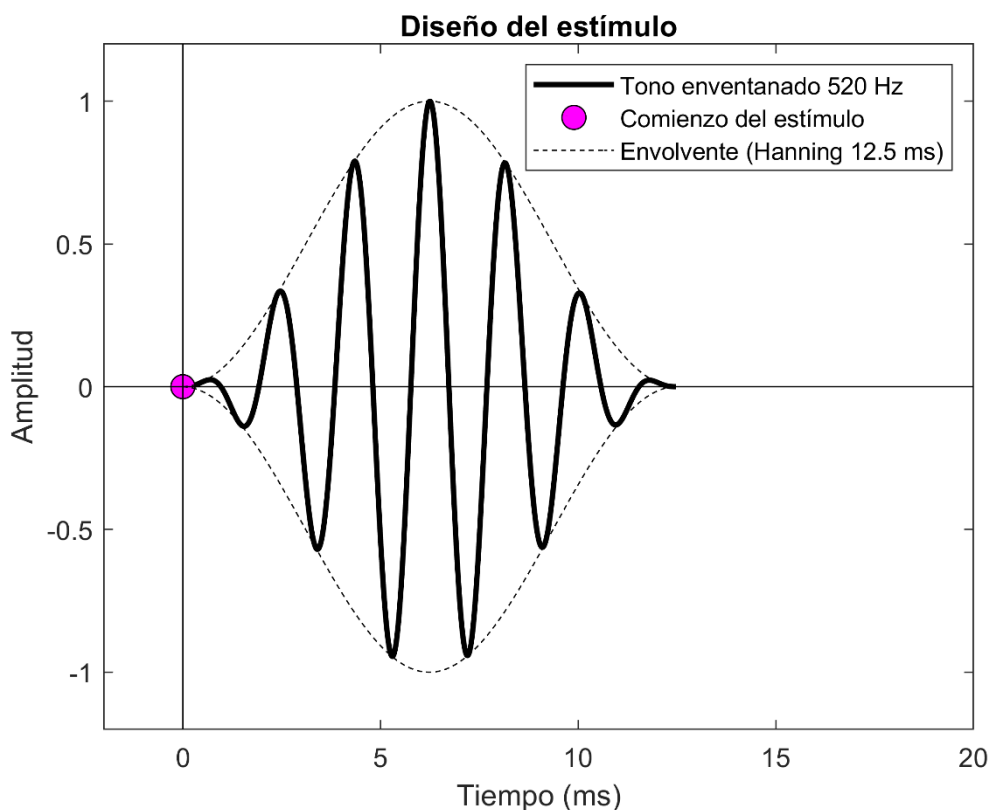


Figura 4.4. El estímulo auditivo consiste en un pulso tonal de 520 Hz envuelto por una ventana de Hanning de 12.5 ms.

El experimento simuló que la fuente de sonido se localizase en el lado izquierdo o en el derecho. Para el lado izquierdo, se introdujo un retardo en la fase de la portadora del canal derecho con respecto al izquierdo equivalente a una ITD de $+480 \mu\text{s}$. Las Figuras 4.5 y 4.6 muestran este efecto.

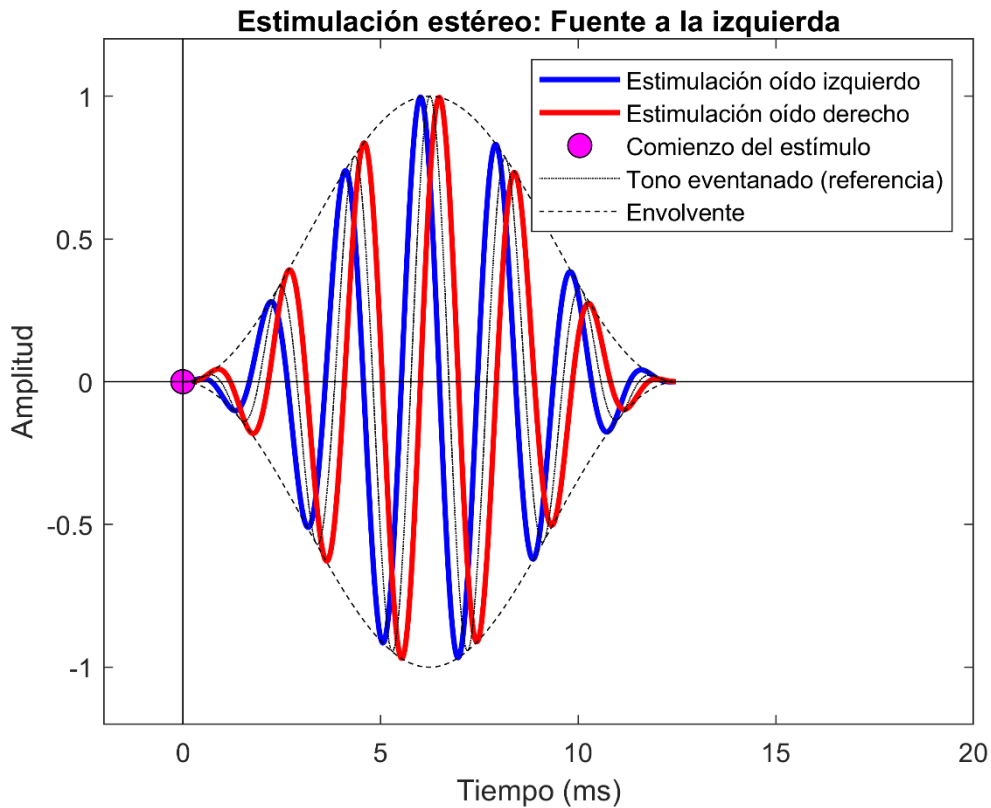


Figura 4.5. Simulación estéreo. Fuente a la izquierda.

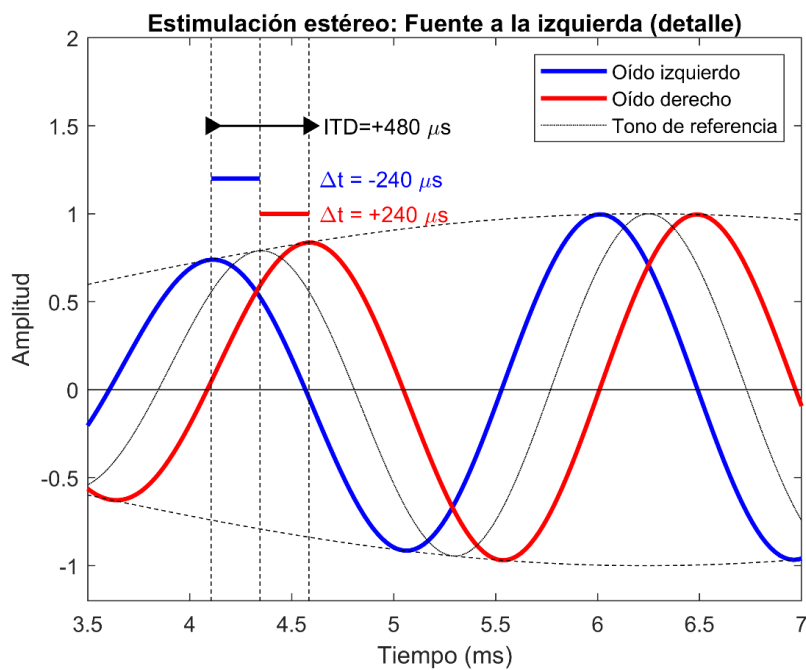


Figura 4.6. Simulación estéreo. Fuente a la izquierda (detalle).

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

Análogamente, se introdujo un retardo de fase en la otra dirección para simular la fuente sonora situada en el lado derecho, el cual derivó en una ITD de $-480 \mu\text{s}$. Las Figuras 4.7 y 4.8 muestran este efecto.

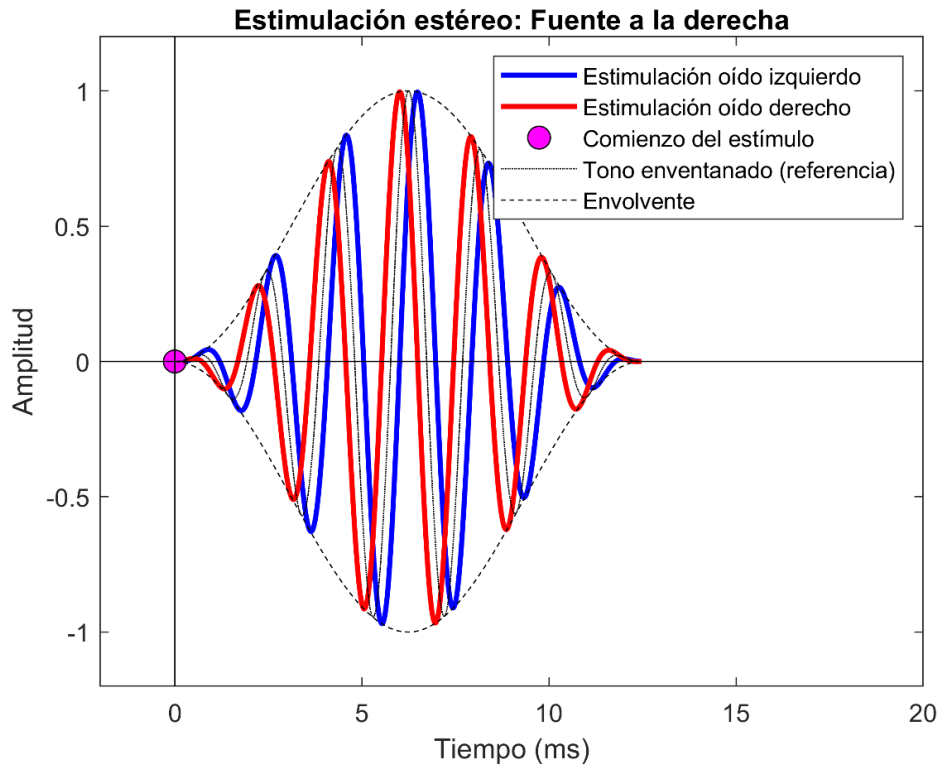


Figura 4.7. Estimulación estéreo. Fuente a la derecha.

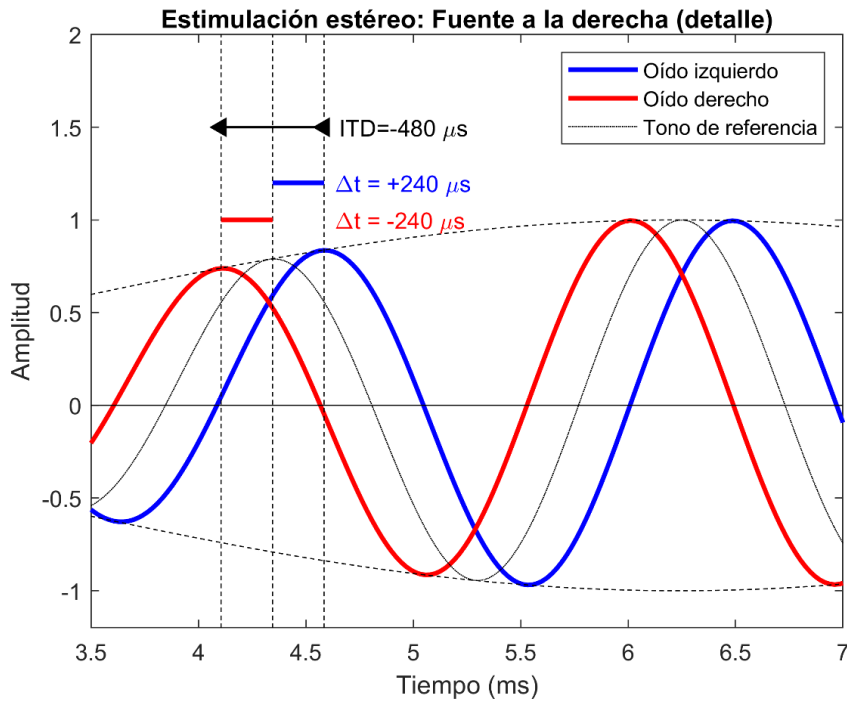


Figura 4.8. Estimulación estéreo. Fuente a la derecha (detalle).

La Figura 4.9 presenta un esquema de la secuencia de estimulación. El comienzo de cada estímulo está señalado por un círculo color púrpura. Esta figura muestra que la secuencia de estimulación no es periódica, sino que el intervalo entre el final de un estímulo y el comienzo del siguiente (ISI, por sus siglas en inglés *inter-stimulus interval*) varía aleatoriamente conforme a una distribución de probabilidad uniforme en el intervalo [5-20], lo cual deriva en un ISI promedio de 12.5 ms. Puesto que el estímulo tiene una duración fija de 12.5 ms, el rango de presentación de los estímulos fue de [17.5-32.5] ms, lo cual equivale a una tasa de estimulación promedio de 40 Hz.

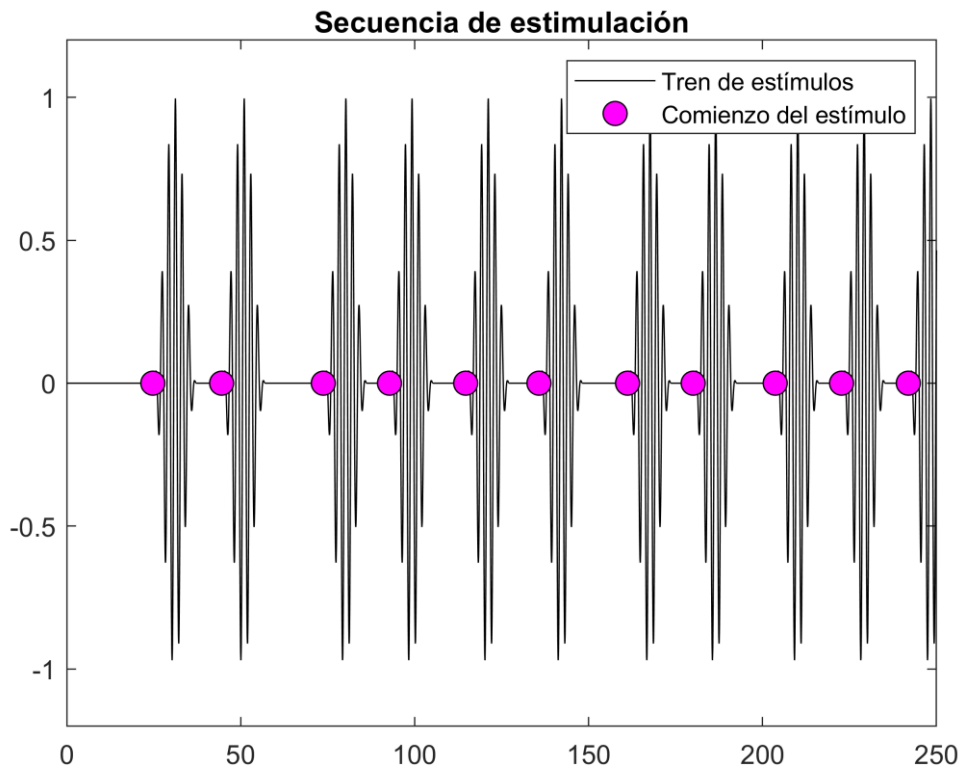


Figura 4.9. Secuencia de estimulación.

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

La Figura 4.10 muestra la secuencia de estimulación, en la que se pueden observar los instantes de tiempo en los que se produce un cambio de ITD (es decir, el oído que lidera pasa del izquierdo al derecho o viceversa). Este cambio de ITD está representado por círculos verdes, lo cuales muestran que el cambio de ITD no se produce de manera periódica, sino aleatoria entre 1.0 y 2.0 segundos, con una tasa promedio de 0.67 cambios por segundo. La Figura 4.11 muestra el cambio de ITD en un mayor nivel de detalle.

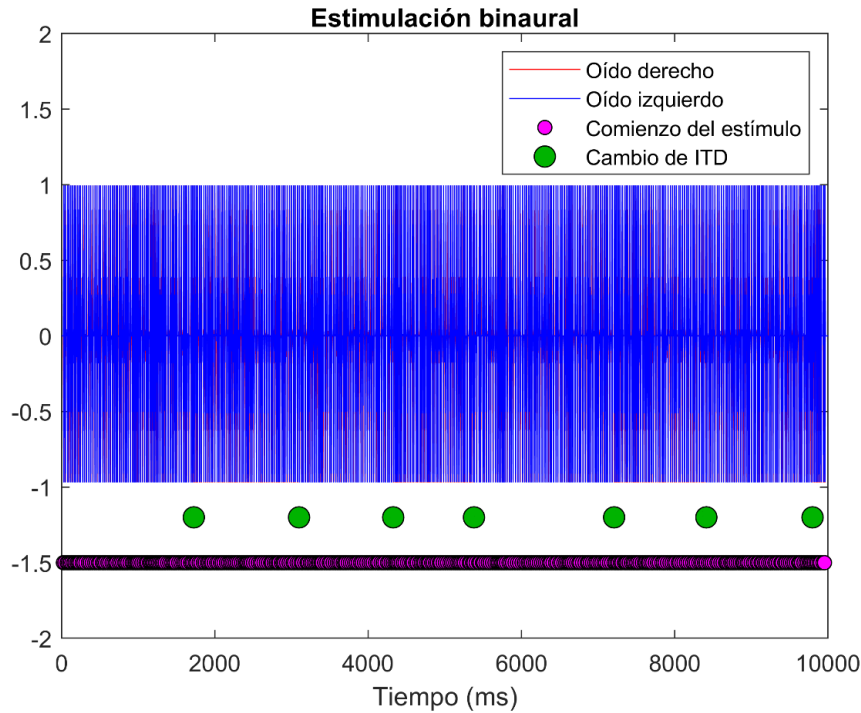


Figura 4.10. Esquema de la estimulación binaural. Los cambios de ITD se producen de manera aleatoria entre 1 y 2 s.

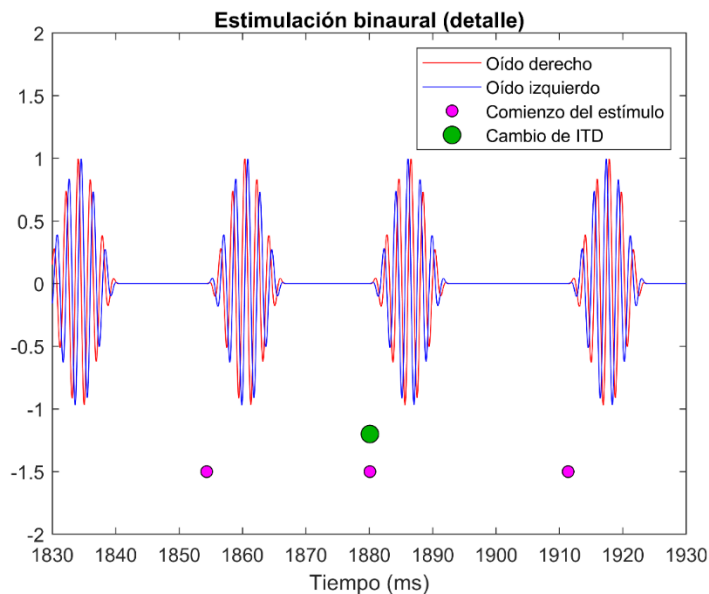


Figura 4.11. Estimulación binaural (detalle ampliado).

Además de las respuestas a los cambios de ITD (usando valores de ITD de $\pm 480 \mu\text{s}$) también se registraron respuestas estableciendo el ITD a $0 \mu\text{s}$ como mecanismo de control. La estimulación estéreo fue proporcionada por auriculares de inserción (3M E-A-RTONE 3A, 3M Company Inc., St Paul, MN).

4.2.3. Adquisición del EEG

La adquisición de los electroencefalogramas (EEG) tuvo lugar en la Universidad de Granada, en una cabina de exploración preparada para atenuar las señales acústicas y electromagnéticas que pudieran interferir. Durante la sesión de evaluación, los participantes estuvieron sentados cómodamente en un sillón y se les pidió que permanecieran lo más inmóviles posible y evitaran realizar movimientos bruscos, así como que relajaran especialmente los músculos del cuello y hombros con el objetivo de minimizar ruido electromiográfico. El EEG se registró usando 3 electrodos Ag/AgCl autoadhesivos desechables con pasta conductora. Estos electrodos se colocaron sobre la piel en la parte alta de la frente (Fz, activo), en la mastoides derecha (M2, referencia - en el mismo lado en el que se presenta el estímulo auditivo), y en la parte baja de la frente (Fpz, tierra). Las impedancias entre los electrodos se mantuvieron por debajo de $5 \text{ k}\Omega$. La señal de voltaje diferencial entre el electrodo activo y el de referencia fue amplificada y se pasó por un filtro paso banda analógico (1-3000 Hz) usando un amplificador flexible basado en un diseño previo (Valderrama et al., 2014a), se muestreó a 20 kHz y se almacenó usando 16 bits/muestra. La duración de la sesión de registro fue de 25 minutos para condiciones de cambio de ITD y de 25 minutos para condiciones de control.

4.2.4. Análisis de datos

Tanto la presentación del estímulo acústico como el registro del EEG se realizó mediante una serie de programas implementados en MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, MA).

Cabe resaltar que el método propuesto da como resultado dos respuestas transientes: (i) una respuesta *diótica* asociada a un tono enventanado, que es el mismo en los dos oídos; y (ii) una respuesta *binaural* asociada a los cambios de ITD.

El procesamiento de los electroencefalogramas incluyó los siguientes pasos:

1. Lectura del EEG.
2. Filtrado paso banda mediante un filtro digital Butterworth de 4º orden con un ancho de banda comprendido entre 1 y 3500 Hz.
3. Obtención de las respuestas transientes [Respuesta 1 - diótica] al tono enventanado y [Respuesta 2 - binaural] a los cambios de ITD – para este paso se utilizó un algoritmo de deconvolución multi-respuesta basado en un procedimiento iterativo conocido como IRSA (por sus siglas en inglés, *iterative randomised stimulation and averaging*, Valderrama et al. (2016)), el cual ha sido desarrollado por nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Granada. Se presentaron dos secuencias de estimulación (modelo matemático multirrespuesta) en el que:

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

$$y(n) = s_1(n)*x_1(n) + s_2(n)*x_2(n) + n_0(n)$$

Siendo $s_1(n)$ la secuencia de estimulación del tono enventanado, $s_2(n)$ la secuencia de estimulación asociada a los cambios de ITD, $y(n)$ el EEG registrado y n_0 el ruido asociado al proceso de registro.

4. Representación compacta de toda la vía auditiva de las respuestas $x_1(n)$ y $x_2(n)$ estableciendo el eje de tiempo en escala logarítmica, y utilizando un filtrado dependiente de la latencia, también desarrollado por nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Granada (de la Torre et al., 2020).

La morfología de las respuestas transientes se caracterizó en términos de amplitudes y latencias de sus componentes principales. Para este proceso, se implementó un programa basado en MATLAB en el que se presentaron las respuestas individuales de cada participante junto con la respuesta promedio de todos los participantes a modo de referencia (la cual presenta una alta calidad y todas las componentes de la respuesta son fácilmente identificables). La Figura 4.12 muestra una captura de pantalla de este proceso. Las componentes en cada registro individual fueron identificadas por un evaluador experto. Las amplitudes se obtuvieron como la diferencia de voltaje entre componentes consecutivas o entre la componente y el valor de referencia ($0 \mu\text{V}$), y las latencias como la diferencia de tiempo entre la ocurrencia de cada componente y el comienzo del estímulo auditivo.

Se hizo un análisis de amplitudes y latencias, con la intención de obtener datos normales de una población sin pérdida conocida de audición. Las distribuciones de valores se compararon estadísticamente mediante una serie de test de Student (algunos pareados y otros no pareados), considerando 0.05 como valor de significancia estadística.

Además, se evaluó un posible efecto de la edad y del género en las medidas electrofisiológicas. Este análisis estadístico se basó en una serie de análisis de regresión lineal en los que las medidas electrofisiológicas (amplitudes y latencias) se consideraron como variables independientes; y el género y la edad fueron variables predictoras.

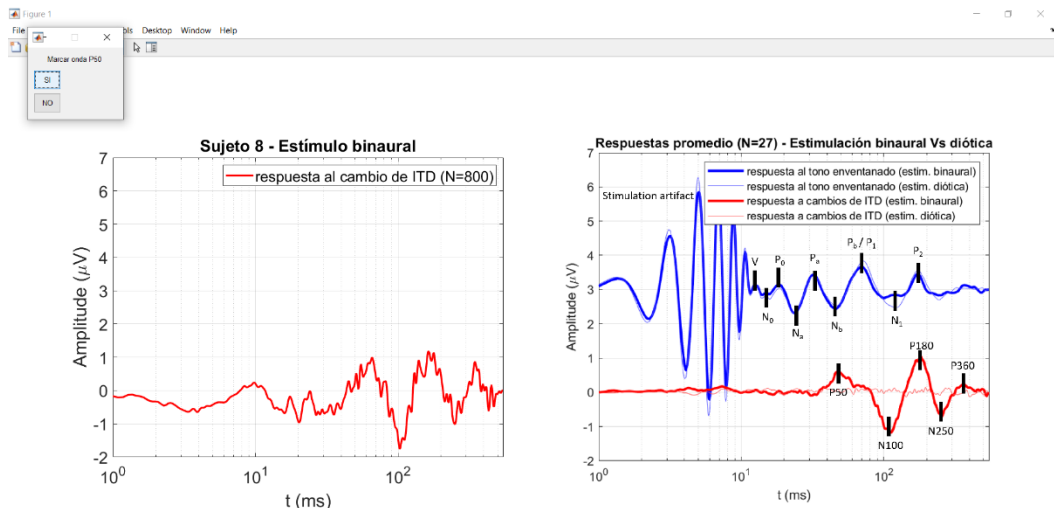


Figura 4.12. Captura de pantalla del proceso de marcado de componentes.

4.3. Resultados

Los registros se obtuvieron para los 30 sujetos del estudio. Hubo 3 sujetos que presentaron un importante PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex) -sujetos 4, 17 y 23- en su registro de la señal asociada al tono enventanado (diótica). Se excluyeron de los análisis estadísticos a estos sujetos por considerar que sus registros se encontraban muy alterados por el artefacto generado por el PAM, como se puede apreciar en las Figuras 4.13, 4.14 y 4.15.

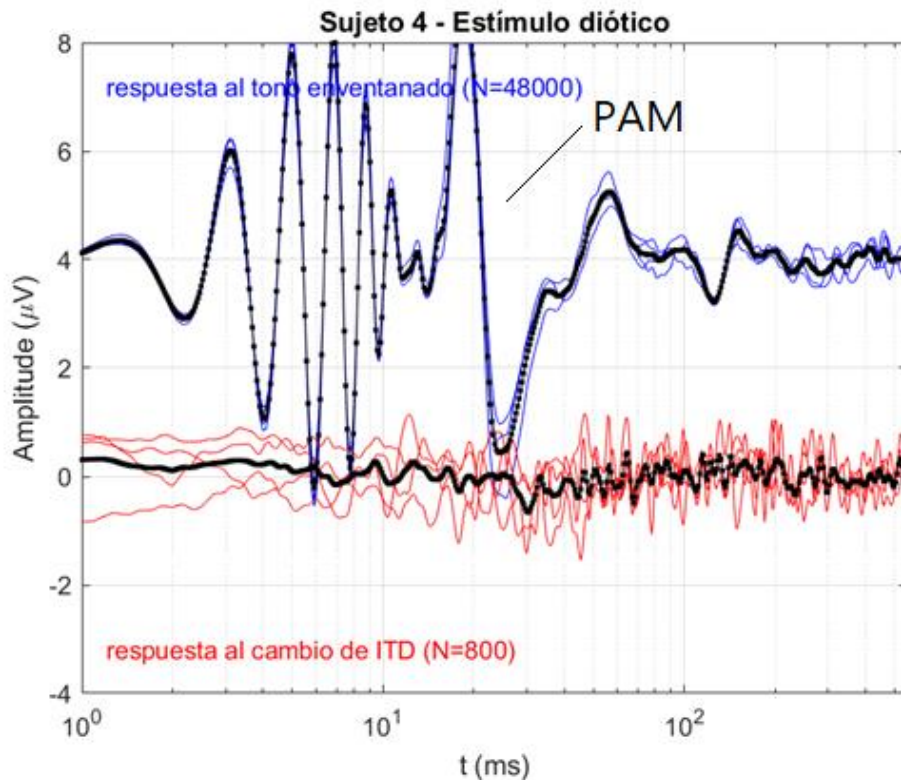


Figura 4.13. Registro con estímulo diótico en sujeto 4 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

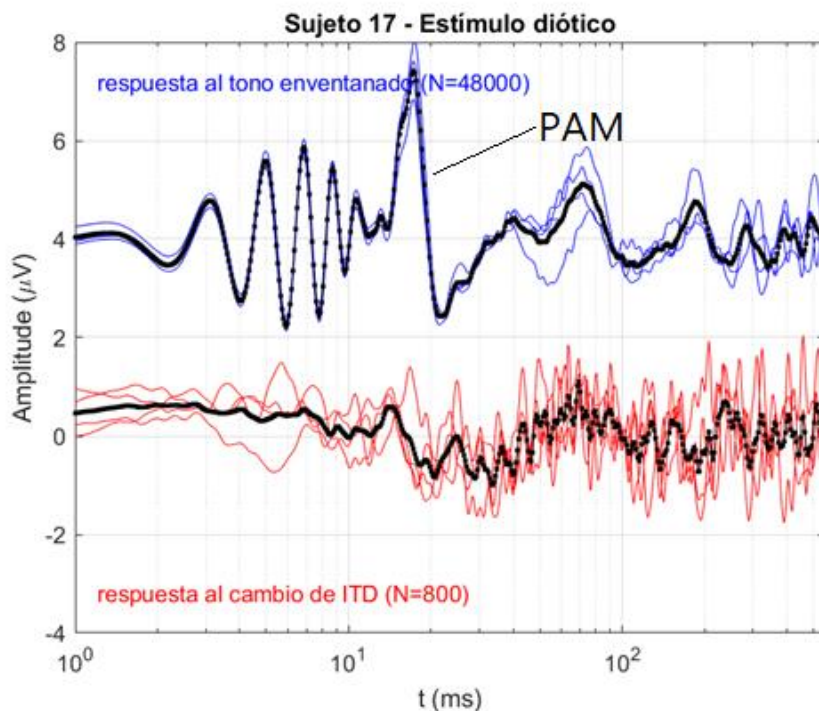


Figura 4.14. Registro con estímulo diótico en sujeto 17 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).

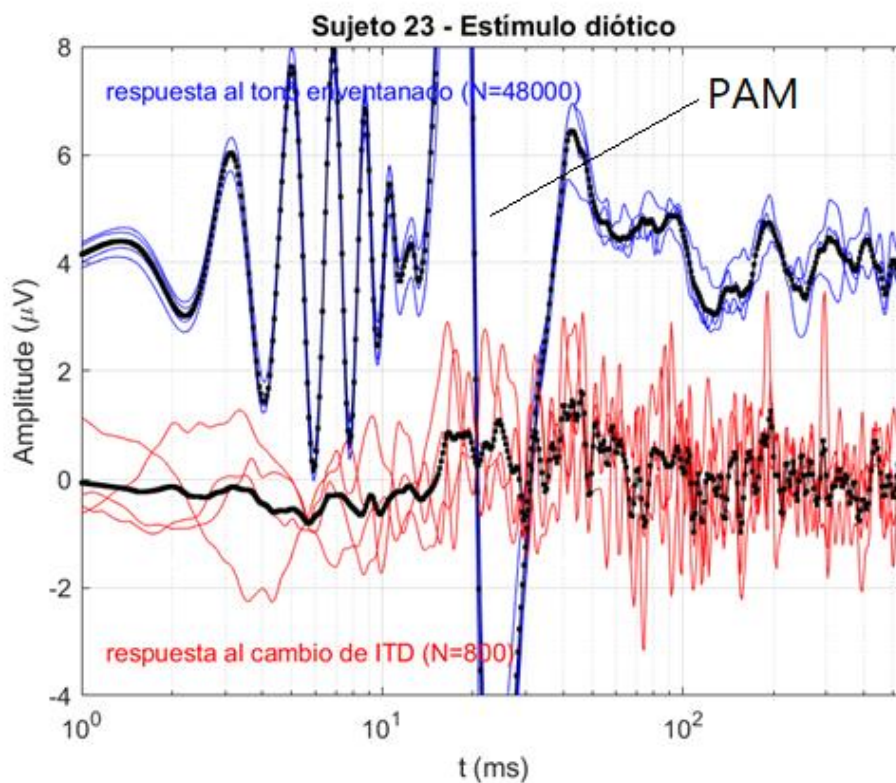


Figura 4.15. Registro con estímulo diótico en sujeto 23 donde se aprecia una fuerte componente de PAM (reflejo del músculo postauricular, del inglés, postauricular muscle reflex).

4.3.1. Registro promedio

La Figura 4.16 muestra los registros promediados entre el resto de los sujetos ($N=27$) de este estudio correspondientes al tono enventanado (señales azules) y a los cambios de ITD (señales rojas), para un estímulo diótico (i.e. sin cambios de lateralidad – señales con trazo fino) y para un estímulo binaural (i.e. con cambios de lateralidad – señales con trazo grueso). El estímulo diótico sirvió de control. Las principales componentes de estas señales están marcadas en esta Figura 4.16. La Figura 4.16 muestra un importante artefacto de estimulación durante los primeros 10 ms del estímulo, cuya morfología coincide con la del estímulo. El hecho de que el artefacto de estimulación presente ondas que dan la impresión de aumentar en frecuencia conforme la latencia incrementa es un efecto visual derivado de la representación de la señal en el eje logarítmico del tiempo. El análisis visual de las dos señales correspondientes al tono enventanado (i.e. señales azules) muestra que las componentes son consistentes en ambas señales. Estas componentes también presentan unas amplitudes y latencias similares a las componentes obtenidas en respuestas transientes del tronco cerebral, latencia media y corticales, por lo que se ha utilizado la nomenclatura estándar para identificar estas componentes – siendo éstas las componentes V, N₀, P₀, N_a, P_a, N_b, P_b o P₁, N₁ y P₂. Las señales rojas de esta figura muestran las respuestas correspondientes a los cambios de lateralidad, o a los cambios de ITD entre los dos oídos. En este caso, las señales evocadas por un estímulo binaural (trazo grueso) muestran una serie de claras componentes en las latencias 50, 100, 180, 250 y 360 ms. Sin embargo, y consistente con el modelo propuesto, el análisis visual de la respuesta al estímulo diótico (trazo fino) muestra que no se evoca ninguna componente.

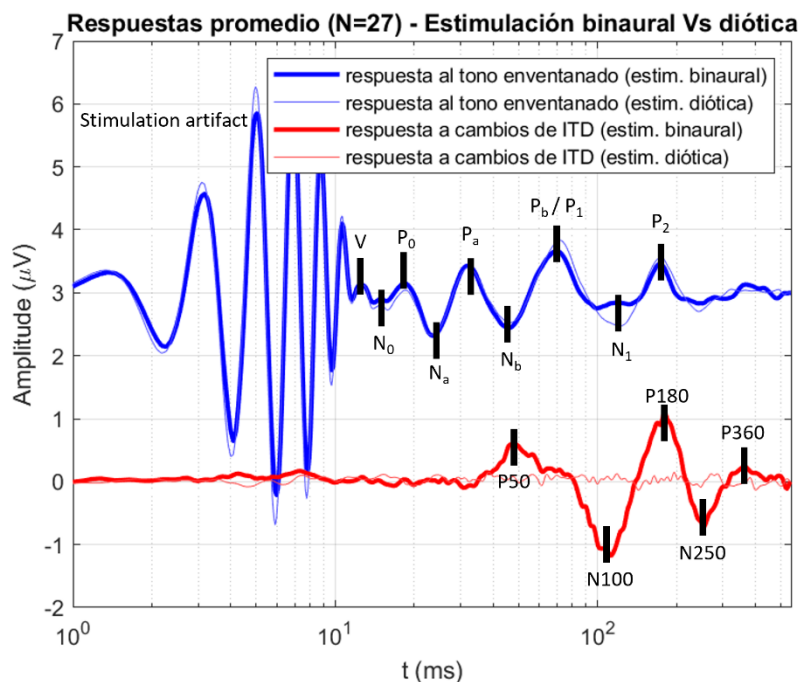


Figura 4.16. Registros promedio correspondientes al tono enventanado (señales azules) y a los cambios de lateralidad (señales rojas), para un estímulo diótico (señales con trazo fino) y un estímulo binaural (señales con trazo grueso).

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

Las Figuras 4.17 y 4.18 muestran las señales individuales de los 27 participantes incluidos solapadas entre sí (señales de trazo fino), en relación con las señales promedio (trazo grueso, en color negro). Estas figuras muestran que (i) las componentes anteriormente descritas presentan una alta reproducibilidad (señales azules y rojas en la Figura 4.17, y señales azules en la Figura 4.18); y que, según el modelo propuesto, (ii) el estímulo diótico no genera ninguna componente binaural en ningún participante (señales rojas en la Figura 4.18). Los registros obtenidos en todos los participantes se presentan como Apéndice B.

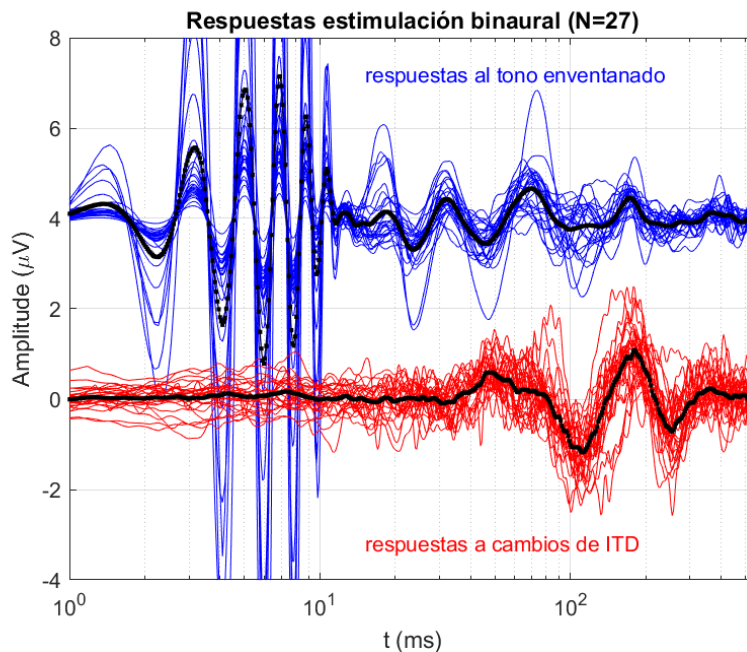


Figura 4.17. Respuestas individuales al estímulo binaural.

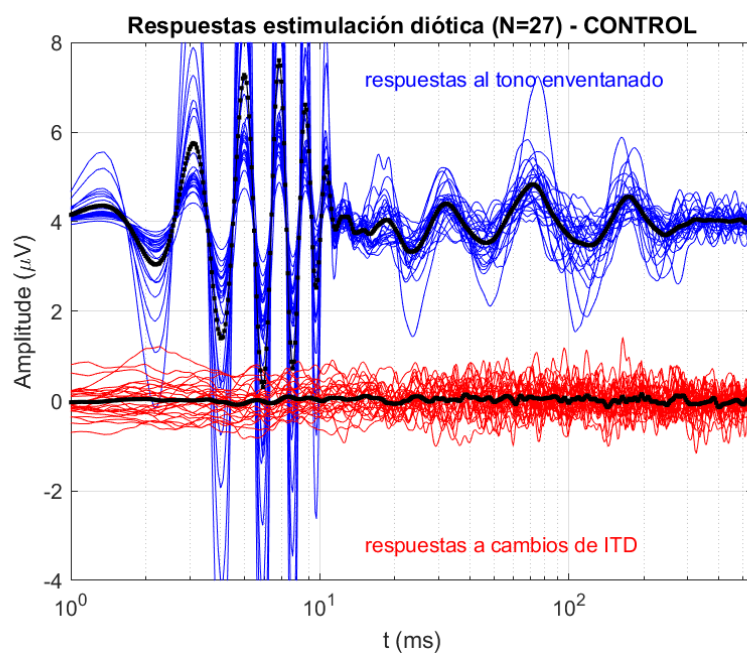


Figura 4.18. Respuestas individuales al estímulo diótico (estímulo de control).

4.3.2. Análisis de latencias y amplitudes

Las Tablas 4.1, 4.2 y 4.3 muestran la media y la desviación estándar de los valores de amplitudes y latencias para las distintas componentes. Estas tablas muestran que las medidas obtenidas son coherentes con las señales promedio presentadas en la Figura 4.16. En cada tabla se especifica el número de participantes en los que se han identificado cada onda, y que por tanto, se han empleado para el análisis estadístico, ya que no todas las componentes fueron identificadas en todos los sujetos.

La Tabla 4.1 muestra además las diferencias entre las medidas obtenidas en las respuestas al tono enventanado de un estímulo diótico frente a uno binaural, así como la significancia estadística de esa diferencia. Este análisis estadístico demuestra, tal y como muestra de manera visual la Figura 4.16, que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la mayoría de las componentes. Las únicas componentes que muestran diferencias son las amplitudes de las componentes P₁, N₁ y P₂, cuyas amplitudes son ligeramente mayores en las respuestas asociadas al estímulo diótico en comparación con el binaural. Por su parte, la Tabla 4.2 muestra que no existen diferencias en las latencias.

AMPLITUDES							
	Diótico		Binaural		Dif (D-B)		
	N	Media ± STD	N	Media ± STD	N	Media ± STD	p-valor
V	27	0.24 ± 0.23	27	0.20 ± 0.17	27	0.05 ± 0.27	0.37517
N0	27	-0.42 ± 0.20	27	-0.32 ± 0.26	27	-0.10 ± 0.28	0.07814
P0	27	0.13 ± 0.47	25	0.27 ± 0.66	25	-0.13 ± 0.59	0.29287
Na	27	-0.76 ± 0.49	27	-0.74 ± 0.57	27	-0.02 ± 0.51	0.80285
Pa	27	0.50 ± 0.33	27	0.50 ± 0.34	27	0.00 ± 0.29	0.95870
Nb	27	-0.64 ± 0.38	27	-0.68 ± 0.43	27	0.04 ± 0.24	0.43572
P1	27	0.94 ± 0.64	27	0.80 ± 0.54	27	0.14 ± 0.24	0.00668
N1	27	-0.85 ± 0.55	27	-0.66 ± 0.44	27	-0.19 ± 0.27	0.00116
P2	26	0.68 ± 0.42	25	0.57 ± 0.27	24	0.14 ± 0.28	0.02656

Tabla 4.1. Amplitudes de las componentes de la respuesta al tono enventanado frente a un estímulo diótico y a uno binaural, y las diferencias entre ambas respuestas. Se indica el valor p obtenido mediante un test de Student pareado.

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

LATENCIAS							
	Diótico		Binaural		Dif (D-B)		
	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD	p-valor
V	27	12.59 \pm 0.51	27	12.73 \pm 0.56	27	-0.14 \pm 0.73	0.31794
N0	27	15.22 \pm 1.10	27	15.54 \pm 1.35	27	-0.31 \pm 1.37	0.24482
P0	27	18.92 \pm 1.20	25	19.00 \pm 1.17	25	-0.04 \pm 0.73	0.76196
Na	27	23.45 \pm 1.20	27	23.51 \pm 0.97	27	-0.06 \pm 0.90	0.73809
Pa	27	32.79 \pm 3.33	27	31.72 \pm 1.56	27	1.07 \pm 2.77	0.05513
Nb	27	45.31 \pm 4.10	27	45.29 \pm 5.13	27	0.02 \pm 4.52	0.97984
P1	27	71.46 \pm 6.28	27	70.82 \pm 9.82	27	0.64 \pm 9.42	0.72640
N1	27	110.85 \pm 13.55	27	111.47 \pm 18.59	27	-0.62 \pm 9.62	0.74068
P2	26	175.58 \pm 14.82	25	174.18 \pm 15.17	24	0.86 \pm 18.77	0.82353

Tabla 4.2. Latencias de las componentes frente a un estímulo diótico y a uno binaural, y las diferencias entre ambas respuestas. Se indica el valor p obtenido mediante un test de Student pareado.

		AMPLITUDES	LATENCIAS
	N	Media \pm STD	Media \pm STD
P50	27	0.77 \pm 0.38	52.56 \pm 8.88
N100	27	-1.30 \pm 0.58	106.55 \pm 13.38
P180	27	1.24 \pm 0.52	176.16 \pm 20.33
N250	27	-0.90 \pm 0.46	259.13 \pm 38.48
P360	24	0.60 \pm 0.28	368.87 \pm 45.13

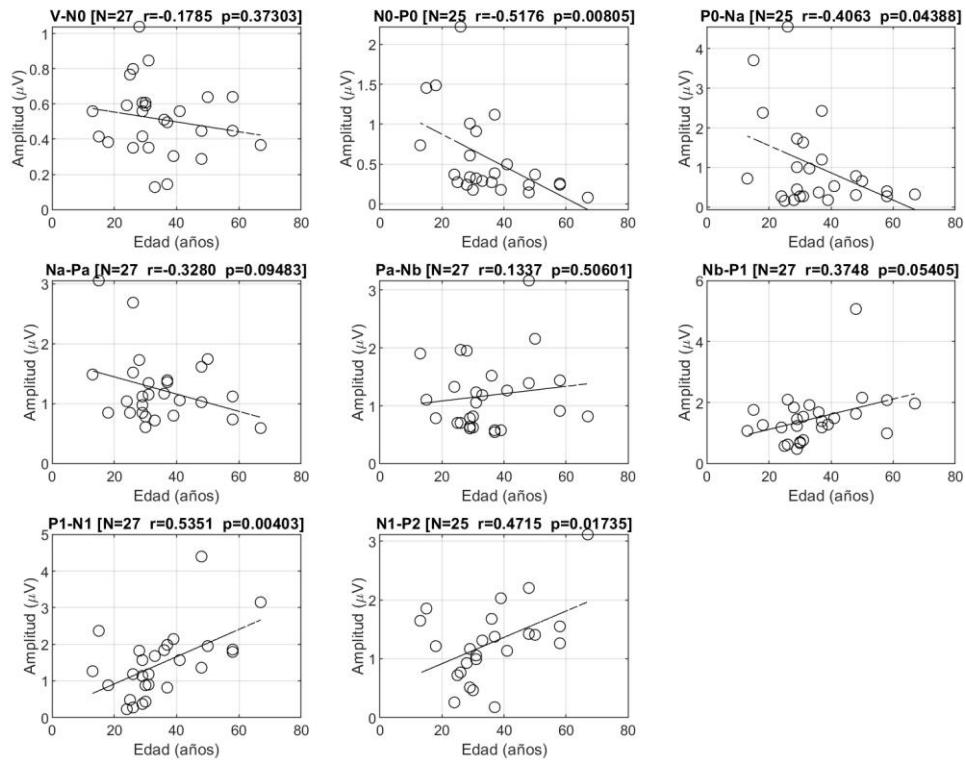
Tabla 4.3. Amplitudes y latencias de componentes asociados con el cambio de ITD (estímulo binaural).

4.3.3. Efecto de la edad en las respuesta electrofisiológicas

Las Figuras 4.19 y 4.20 presentan una serie de análisis de regresión lineales entre la edad y la amplitud y latencia de las componentes de las respuestas con las medidas del estímulo binaural. Estos análisis indican el número de medidas consideradas (N, en algunos participantes algunas componentes no pudieron ser observadas), el coeficiente de correlación (r) y el p-valor resultante del análisis estadístico. En la Figura 4.19 las ocho primeras gráficas (desde V-N0 hasta N1-P2) corresponden a las señales asociadas con el tono enventanado, y las siguientes cuatro gráficas (desde P50-N100 hasta N250-P360) corresponden al cambio de ITD. En la Figura 4.20 las nueve gráficas iniciales están asociadas con el tono enventanado, y las siguientes cinco, están asociadas al cambio de ITD. Estos análisis muestran que la edad tiene un efecto estadísticamente significativo en la amplitud de las componentes corticales de las respuestas al tono enventanado (N0-P0, P0-Na, P1-N1 y N1-P2) – mayor edad está asociada con una disminución de la amplitud de las componentes N0-P0, P0-Na y, con un incremento de la amplitud de las componentes P1-N1 y N1-P2. Las componentes corticales de las respuestas al cambio de ITD (i.e. N100-P180, P180-N250 y N250-P360) muestran una tendencia positiva, pero en estas componentes no se alcanza significancia estadística. Las latencias de las componentes subcorticales muestran una tendencia positiva con la edad, la cual es estadísticamente significativa para la componente P0 y Na de la respuesta al tono enventanado. La latencia más tardía de la respuesta al cambio de ITD (i.e. la P360) muestra una tendencia positiva estadísticamente significativa. Los efectos de la edad en la morfología de las respuestas pueden observarse de manera visual en la Figura 4.21, la cual muestra las respuestas promedio al tono enventanado y al cambio de ITD para los grupos de edad, excluyendo a los sujetos con PAM: 13-29 años ($n=11$), 30-49 años ($n=12$), y 50-67 años ($n=4$).

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

Componentes asociadas a la respuesta al tono enventanado (estimulación binaural)



Componentes asociadas a cambios de ITD (estimulación binaural)

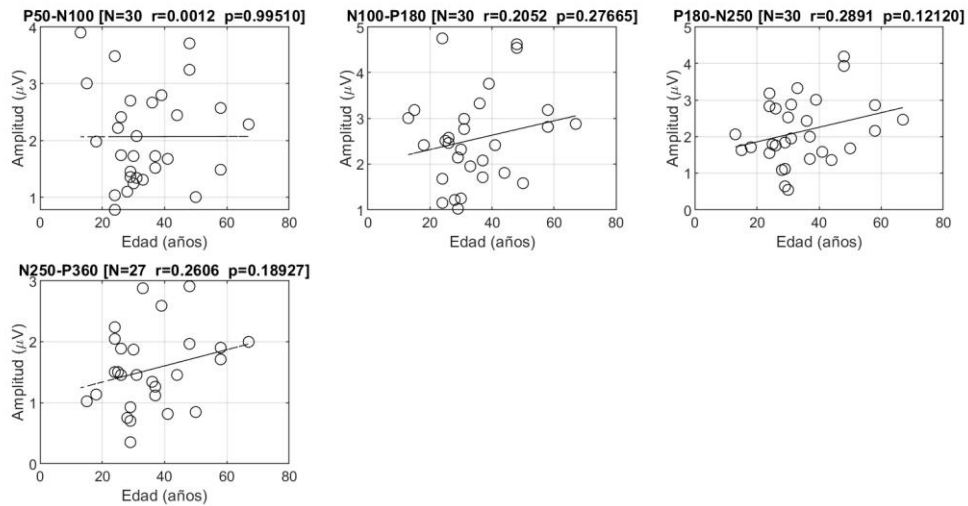
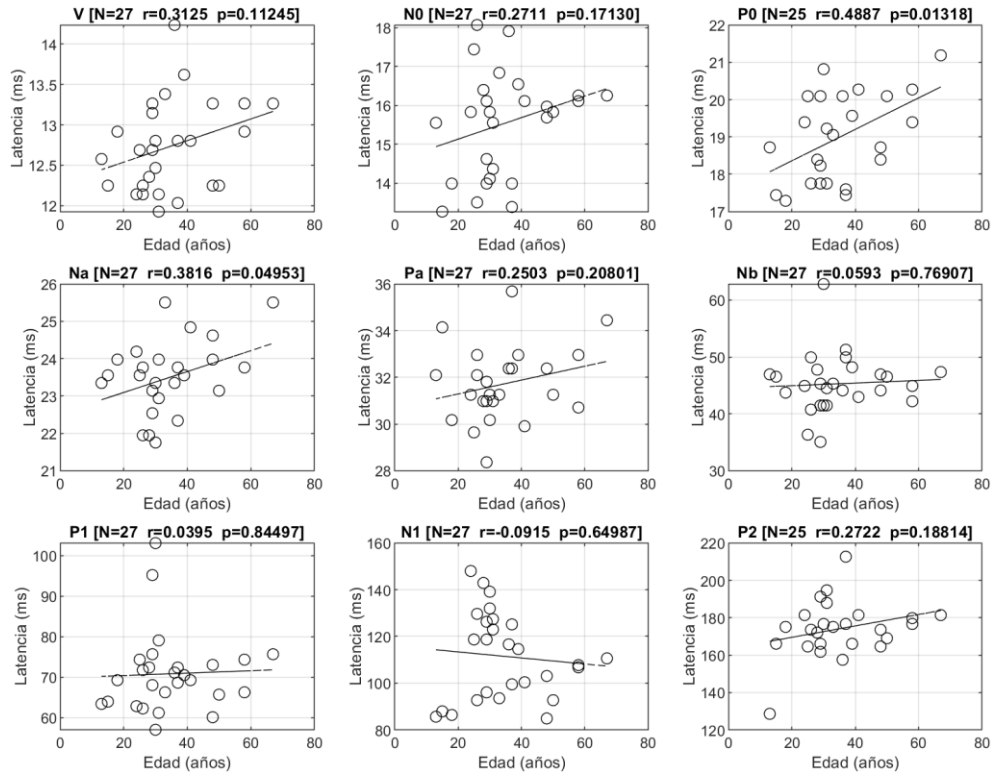


Figura 4.19. Efecto de la edad en las amplitudes de las componentes.

Componentes asociadas a la respuesta al tono enventanado (estimulación binaural)



Componentes asociadas a cambios de ITD (estimulación binaural)

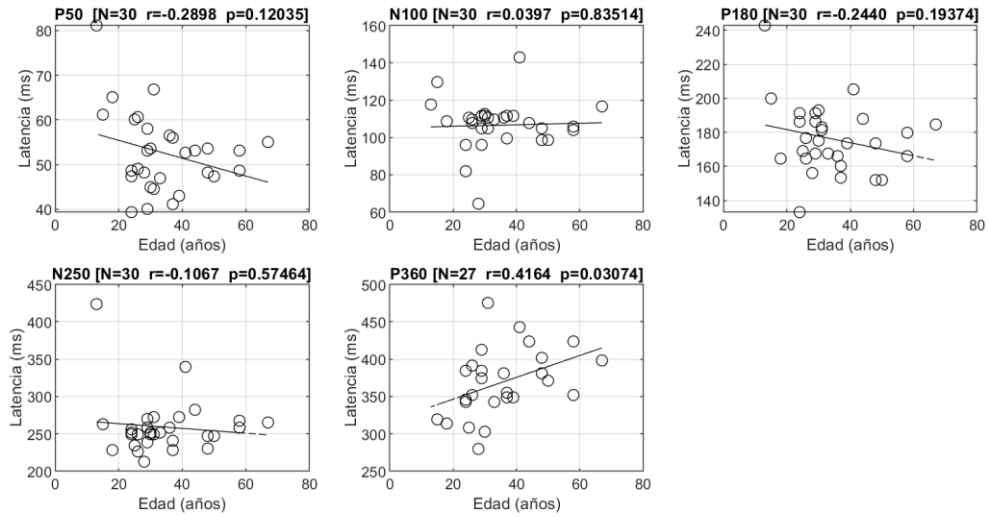


Figura 4.20. Efecto de la edad en las latencias de las componentes.

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

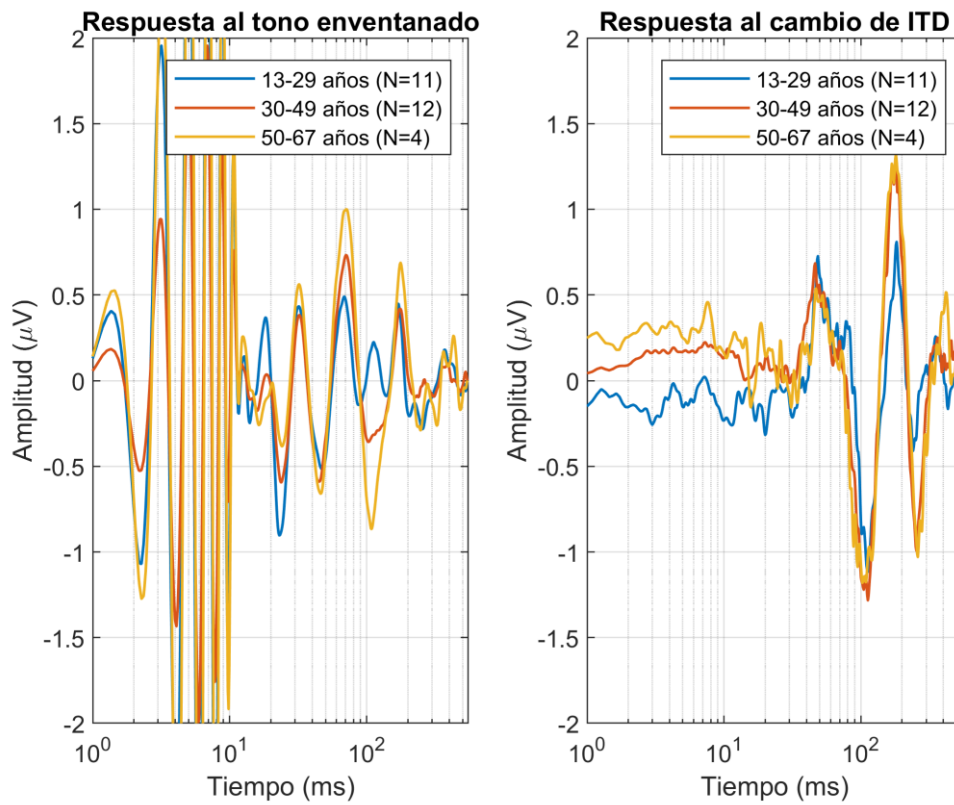


Figura 4.21. Respuesta promedio al tono enventanado (panel izquierdo) y al cambio de ITD (panel derecho) por grupos de edad.

4.3.4. Efecto del género en las respuestas electrofisiológicas.

Las tablas 4.4, 4.5, 4.6 y 4.7 muestran la media y desviación estándar de las amplitudes y latencias de las componentes de las respuestas correspondientes a hombres y a mujeres, así como un análisis que evalúa la significancia estadística de las diferencias. Estas tablas muestran que la mayoría de las componentes presentan valores similares entre hombres y mujeres, salvo la amplitud de la onda V, la cual es notablemente superior en las mujeres frente a los hombres. Además, se observa una latencia de la onda V algo superior en hombres respecto a mujeres con una significación cercana a 0.05 (Tabla 4.5). La Figura 4.22 presenta las respuestas promedio al tono enventanado y al cambio de ITD correspondiente a los hombres (n=18) y a las mujeres (n=12).

	AMPLITUDES					
	Hombres		Mujeres		Media Dif (M-H)	p-valor
	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD		
V	16	0.13 \pm 0.17	11	0.29 \pm 0.13	0.16	0.01080
N0	16	-0.36 \pm 0.23	11	-0.26 \pm 0.29	0.10	0.31619
P0	14	0.14 \pm 0.57	11	0.43 \pm 0.76	0.29	0.28907
Na	16	-0.61 \pm 0.30	11	-0.92 \pm 0.80	-0.31	0.16191
Pa	16	0.44 \pm 0.31	11	0.58 \pm 0.37	0.15	0.26679
Nb	16	-0.62 \pm 0.29	11	-0.76 \pm 0.58	-0.13	0.43641
P1	16	0.73 \pm 0.36	11	0.92 \pm 0.73	0.19	0.36728
N1	16	-0.61 \pm 0.47	11	-0.72 \pm 0.41	-0.11	0.55017
P2	14	0.59 \pm 0.32	11	0.55 \pm 0.19	-0.05	0.68163

Tabla 4.4. Amplitudes de los componentes de hombres y mujeres y las diferencias entre ambas respuestas. Se indica el valor de p obtenido con un test de Student no pareado.

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

LATENCIAS						
	Hombres		Mujeres		Media Dif (M-H)	p-valor
	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD		
V	16	12.89 \pm 0.58	11	12.50 \pm 0.46	-0.39	0.07749
N0	16	15.63 \pm 1.34	11	15.40 \pm 1.41	-0.23	0.66948
P0	14	19.26 \pm 1.28	11	18.67 \pm 0.96	-0.60	0.21167
Na	16	23.50 \pm 1.03	11	23.52 \pm 0.92	0.02	0.96675
Pa	16	32.06 \pm 1.53	11	31.24 \pm 1.55	-0.82	0.18669
Nb	16	46.84 \pm 5.19	11	43.03 \pm 4.32	-3.80	0.05644
P1	16	70.29 \pm 10.16	11	71.59 \pm 9.73	1.30	0.74236
N1	16	109.87 \pm 19.40	11	113.80 \pm 18.01	3.93	0.59899
P2	14	174.24 \pm 18.74	11	174.10 \pm 9.81	-0.14	0.98262

Tabla 4.5. Latencias de los componentes de hombres y mujeres y las diferencias entre ambas respuestas. Se indica el valor de p obtenido con un test de Student no pareado.

AMPLITUDES						
	Hombres		Mujeres		Media Dif (M-H)	p-valor
	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD		
P50	16	0.78 \pm 0.39	11	0.76 \pm 0.38	-0.02	0.91112
N100	16	-1.32 \pm 0.62	11	-1.27 \pm 0.55	0.05	0.83270
P180	16	1.23 \pm 0.52	11	1.26 \pm 0.53	0.02	0.90139
N250	16	-0.93 \pm 0.46	11	-0.86 \pm 0.48	0.07	0.69397
P360	14	0.63 \pm 0.31	10	0.57 \pm 0.24	-0.07	0.55548

Tabla 4.6. Amplitudes de los componentes de latencia larga frente a un estímulo binaural en hombres y mujeres y la diferencia entre ambas respuestas. Se indica el valor de p obtenido con un test de Student no pareado.

LATENCIAS						
	Hombres		Mujeres		Media Dif (M-H)	p-valor
	N	Media \pm STD	N	Media \pm STD		
P50	16	51.82 \pm 10.05	11	53.68 \pm 7.04	1.86	0.58229
N100	16	107.71 \pm 12.71	11	104.80 \pm 14.74	-2.91	0.56908
P180	16	178.65 \pm 23.84	11	172.41 \pm 13.60	-6.25	0.41918
N250	16	264.86 \pm 47.21	11	250.53 \pm 17.99	-14.33	0.32616
P360	14	373.09 \pm 38.83	10	362.75 \pm 54.46	-10.34	0.56879

Tabla 4.7. Latencias de los componentes de latencia larga frente a un estímulo binaural en hombres y mujeres y la diferencia entre ambas respuestas. Se indica el valor de p obtenido con un test de Student no pareado.

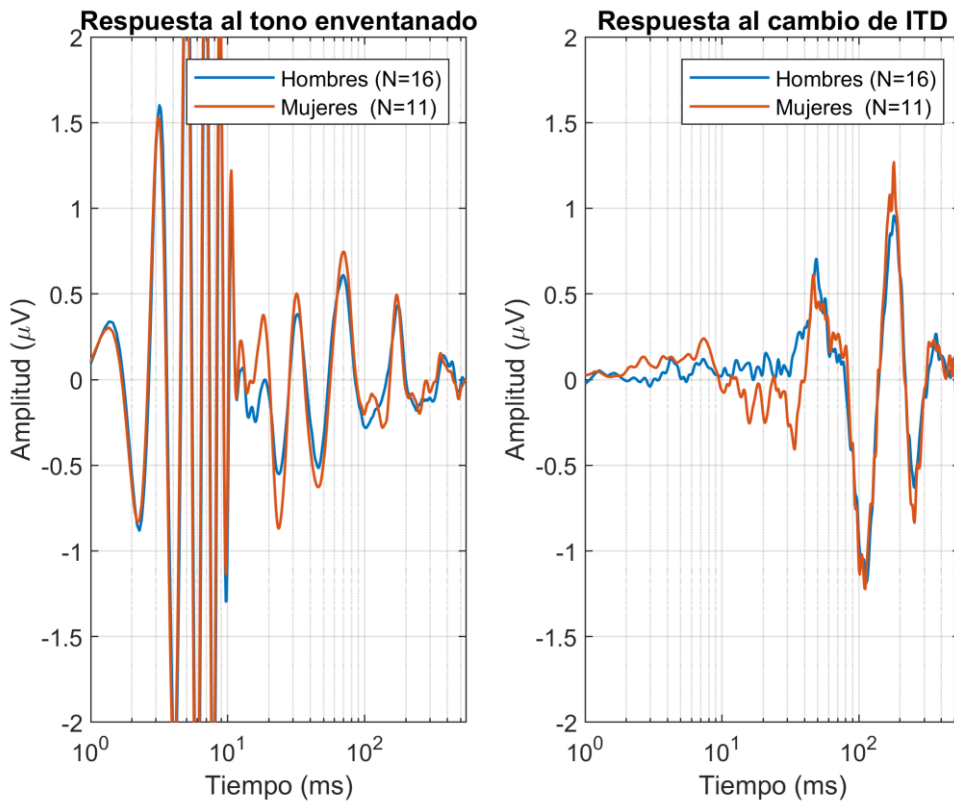


Figura 4.22. Respuesta promedio al tono enventanado (panel izquierdo) y al cambio de ITD (panel derecho) por género.

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

4.4. Discusión

En este capítulo se presenta una nueva metodología que permite obtener la respuesta neuronal a las diferencias de ITD y se valora su importancia como medida objetiva de percepción binaural. Esta metodología proporciona una respuesta *transiente* a las diferencias interaurales de tiempo o ITD.

Se han descrito otras medidas objetivas de binauralidad en la literatura, como el BIC, el cual se basa en la interacción binaural a nivel del tronco cerebral (Van Yper et al., 2015). Los principales problemas del BIC son (1) su reducida amplitud, la cual dificulta su identificación en un elevado número de casos; y (2) su alta variabilidad inter-sujeto, la cual dificulta el uso de este biomarcador para propósitos de diagnóstico.

Como alternativa al BIC, Undurraga et al. (2016) presentaron un método conocido como IPM-FR, el cual proporciona una respuesta cortical de estado estable sensible a cambios de fase entre los dos oídos. Estudios posteriores han demostrado que esta metodología proporciona una respuesta consistente de procesamiento de ITD en sujetos normo-oyentes y en sujetos con hipoacusia, pudiendo por tanto llegar a ser un método efectivo de diagnóstico para el procesamiento binaural. La principal limitación del método IPM-FR es que se basa en respuestas de estado estable (resultantes de la suma de numerosas respuestas transientes solapadas), y por tanto, no es posible la identificación de los centros generadores de cada componente de la respuesta.

El nuevo método propuesto en el capítulo atiende esta limitación, y utilizando métodos avanzados de procesamiento de señal basados en la deconvolución de respuestas solapadas, proporciona (1) una respuesta transiente a un tono enventanado (el cual es el mismo en los dos oídos) y (2) una respuesta transiente al estímulo binaural. La sensibilidad de este método a los cambios de ITD se ha validado mediante una situación experimental en el que no se generó cambios de ITD (estímulo diótico). Los principales resultados de este estudio fueron:

1. Los registros obtenidos por el tono enventanado presentan una serie de componentes reproducibles en todos los sujetos del estudio, las cuales son consistentes con las componentes observadas a estímulos tipo clic.
2. Los registros obtenidos por los cambios de lateralidad de ITD muestran una serie de componentes robustas de latencia larga en el estímulo binaural. Además, conforme a nuestra predicción, se observa que el estímulo diótico no evoca componentes en ningún sujeto del estudio, lo cual demuestra la sensibilidad del método propuesto a cambios de ITD.
3. Los registros obtenidos en las dos respuestas neurofisiológicas son reproducibles entre los sujetos del estudio.
4. Se ha observado que existe un aumento de la amplitud de las ondas corticales asociada con el aumento de la edad de los sujetos.
5. Se ha observado un aumento de la amplitud de la onda V en las mujeres del estudio respecto a los hombres. El resto de componentes son similares en amplitud y latencia.

Uno de los valores clínicos fundamentales de la respuesta *transiente* obtenida con la metodología propuesta en este estudio es la reproducibilidad de los registros obtenidos

entre todos los sujetos estudiados. De este modo, esta respuesta logra superar las principales barreras del BIC.

Por otro lado, la obtención de respuestas *transientes* en el dominio del tiempo tiene una gran importancia clínica. En el trabajo de Undurraga et al. (2016), el método IPM-FR genera una respuesta cortical de estado estable que se analiza en el dominio de la frecuencia. Este método puede tener una gran relevancia en el estudio del procesamiento binaural, porque demuestra los cambios corticales a ITD a nivel individual. Sin embargo, su principal limitación es que la respuesta de estado estable no permite identificar las componentes específicas de actividad neuronal. De ahí, que la respuesta *transiente* que se presenta en este capítulo tenga tanta importancia clínica, ya que presenta la respuesta en el dominio del tiempo, pudiendo observar las diferentes componentes de la respuesta y localizar los centros generadores neuronales donde tiene lugar.

En este trabajo, las respuestas *transientes* se representaron en escala logarítmica en el eje del tiempo empleando un filtrado dependiente de la latencia desarrollado por nuestro grupo de trabajo de la Universidad de Granada (de la Torre et al., 2020). Con esta representación es posible observar las componentes de los potenciales de toda la vía auditiva, desde la cóclea hasta la corteza cerebral. Esta forma de representación aporta muchas ventajas si se compara con la forma de representación tradicional, la cual presenta las distintas respuestas de la vía auditiva (PEATC, MLR y potenciales de latencia larga) de forma separada. La primera ventaja es que permite un análisis integral de la vía auditiva de forma ascendente, en el que cada centro auditivo se encuentra evocado por el mismo estímulo auditivo. Este tipo de representación resulta de gran utilidad para evaluar las interacciones entre la vía auditiva central y periférica o como herramienta diagnóstica en la neuropatía auditiva (en la que los pacientes presentan respuestas corticales con ausencia de PEATC) (de la Torre et al., 2020). Además, con este método de representación de la respuesta se ahorra tiempo de exploración cuando es necesario conocer los potenciales corticales y de tronco cerebral, ya que permite obtener los resultados con una sola prueba.

Las respuestas neurofisiológicas obtenidas en este estudio muestran la presencia de un importante artefacto de estimulación (el cual se observa durante los primeros 10 ms). Este artefacto contamina la respuesta neuronal, por lo que futuras investigaciones podrían emplear mecanismos que permitieran atenuar el artefacto de estimulación, empleando materiales como el mu-metal para apantallar los auriculares o utilizando estímulos con polaridad alternante. También se podría incrementar el número de estímulos auditivos con la intención de evaluar con mayor precisión las componentes del tronco cerebral asociados con los cambios de ITD. En los registros presentados, la componente marcada como onda V se encuentra muy próxima al artefacto de estimulación, y por tanto, podría no ser una respuesta neuronal, sino un reducto del artefacto. Sería necesario realizar más estudios para valorar si esa componente se corresponde realmente con la onda V de los PEATC utilizando estrategias que permitan minimizar el artefacto de estimulación. La obtención de componentes del tronco cerebral asociadas a estímulos binaurales podría ser fundamental para comprender procesos neuronales asociados a la binauralidad que ocurren en el complejo olivar superior – la primera estación neuronal donde se cruzan las vías auditivas monoaurales.

Este trabajo muestra por primera vez la respuesta completa de la vía auditiva asociada a estímulos binaurales en los que se han introducido cambios de ITD. Las respuestas que

4. LA RESPUESTA NEUROFISIOLÓGICA A DIFERENCIAS INTERAURALES DE TIEMPO

se muestran en este trabajo tienen una gran relevancia clínica porque permiten obtener medidas de binauralidad objetivas (similares al BIC y al IPM-FR), pero que son reproducibles entre los diferentes sujetos del estudio y permiten ver la respuesta en los centros generadores de la vía auditiva, al ser una respuesta *transiente*. De ese modo, esta medida podría implementarse a nivel clínico en los diferentes sujetos con alteraciones auditivas, en los que cabría esperar alteraciones asociadas a los cambios de ITD. No obstante, sería interesante realizar un estudio piloto en el que se comparasen sujetos sanos con pacientes con hipoacusia objetivada para comparar los resultados de estas respuestas y confirmar el valor diagnóstico de esta herramienta de medida, pudiendo llevarse a cabo en nuestro centro hospitalario.

Además, la obtención de estas medidas objetivas de binauralidad tiene también una gran importancia para posibilitar el diagnóstico de algunas dificultades auditivas que en la actualidad no se han conseguido diagnosticar de forma objetiva como la hipoacusia oculta (HHL, por sus siglas en inglés *hidden hearing loss*). Esta condición se ha descrito recientemente como una neuropatía auditiva que se asocia con alteraciones de la discriminación y de la inteligibilidad en sujetos con umbrales auditivos normales en las pruebas de audición (Schaeffe & McAlpine, 2011). Existe la hipótesis de que una de las posibles causas de esta condición sea una sinaptopatía coclear, que podría estar asociada a pacientes con exposición continuada a ruido (Dobie & Humes, 2017) aunque no se ha llegado a resultados concluyentes sobre este mecanismo etiopatogénico (Prendergast et al., 2017; Valderrama et al., 2018). Otra causa que se ha postulado como el posible origen del HHL en estudios animales es la desmielinización del nervio auditivo (Wan & Corfas, 2017), el cual afectaría al tiempo de propagación neural en el nervio auditivo. Estos estudios todavía no se han confirmado en sujetos humanos, pero si fuesen equivalentes las causas, esto podría manifestarse como una alteración en las ITDs, por lo que la medida propuesta en este trabajo podría ayudar en el diagnóstico del HHL por primera vez en seres humanos. Sería necesario realizar más estudios en este campo para confirmar esta hipótesis.

También hay que señalar los resultados obtenidos asociados a los efectos de la edad y del género de los sujetos que participaron en el estudio. Al comparar la latencia y la amplitud de los componentes de las repuestas entre los hombres y las mujeres se ha observado un aumento de la amplitud de la onda V en las mujeres, siendo el resto de los componentes similares en amplitud y latencia. Esto concuerda con la literatura, en la que se aprecia que las mujeres tienden a presentar respuestas neurales en la vía auditiva más tempranas y de mayor amplitud (Krizman et al., 2012). Algunos factores que podrían explicar este fenómeno podrían ser el tamaño de la cabeza ya que los hombres tienen un mayor diámetro cefálico (Aoyagi et al., 1990), el tamaño de la cóclea ya que los hombres tienen un ducto coclear más largo lo que se relaciona con mayores tiempos de procesamiento coclear (Bowman et al., 2000), y el papel de las hormonas que conlleva una conducción neuronal más rápida en las mujeres (Tremere et al., 2009).

Aparte del efecto asociado con el sexo, se ha observado en los sujetos del estudio que existe un aumento de la amplitud de las ondas corticales que se asocia con el incremento de edad de los participantes. Estos resultados también son acordes con lo que existe actualmente en la literatura. Se ha observado que la edad tiende a disminuir la amplitud de las respuestas de tronco cerebral por la pérdida de neuronas (Konrad-Martin et al., 2012) y se aumenta la amplitud de las respuestas corticales (como se aprecia en nuestro trabajo) por un deterioro de los mecanismos de inhibición (Roque et al., 2019).

Capítulo 5

Conclusiones

5.1. Conclusiones

Como primera conclusión de esta tesis, podemos indicar que se han obtenido registros de las diferentes componentes de la vía auditiva (PEATC, MLR y PLL) con éxito en un número elevado de sujetos (N=41, correspondiente a la suma de los 11 participantes en RSL y los 30 participantes del registro de binauralidad) en distintas condiciones avanzadas de registro. Este hecho valida el sistema de registro portátil empleado en esta tesis, lo cual podría tener implicaciones importantes en distintas aplicaciones clínicas.

Las conclusiones obtenidas con esta tesis doctoral en cuanto al modelo de PEATC mediante estimulación aleatorizada en intensidad (RSL, por sus siglas en inglés *randomised stimulation level*) son:

1. RSL proporciona una visualización simultánea de las respuestas PEATC correspondientes a distintos niveles desde el comienzo de la sesión de registro, a diferencia del método convencional, en el que es necesario finalizar la sesión de registro para tener todas las señales PEATC. Esto supone una ventaja importante en la práctica clínica, ya que con RSL se podría disminuir el tiempo de experimentación, pudiendo aumentar el número de pruebas funcionales realizadas en un día, lo que conllevaría una disminución en el tiempo de lista de espera y en un ahorro en gasto sanitario. Esta disminución del tiempo de la prueba también tiene una gran relevancia a la hora de explorar a pacientes poco colaboradores como niños.
2. Personal clínico experimentado ha reportado que la visualización simultánea de las respuestas PEATC mediante RSL mejora la detección de las componentes neurofisiológicas en los PEATC, en comparación con la técnica convencional. Con esto se demuestra el potencial clínico de RSL y supone una mayor fiabilidad a la hora de identificar las componentes en los PEATC.
3. Las señales PEATC obtenidas mediante el método convencional y RSL presentan una morfología similar, lo cual favorece el uso de RSL en la práctica clínica actual.
4. Sujetos de experimentación reportaron un mayor confort auditivo con la presentación continua del patrón de estímulo de RSL que el estímulo del método convencional. Este mayor confort auditivo con RSL podría permitir que los sujetos permanezcan un mayor tiempo inmóviles durante la realización de la prueba, lo cual es fundamental para evitar posibles artefactos en el registro,

especialmente en pacientes no colaboradores como los niños. Además, es posible que este mayor confort repercute en una menor presencia del artefacto producido por el PAMR (del inglés *postauricular muscle reflex*), lo cual ayudaría a resolver un problema actual de la práctica clínica.

Las conclusiones obtenidas en cuanto a la metodología de registro de señales binaurales son:

1. Se ha realizado una representación compacta de toda la vía auditiva mediante el uso del algoritmo de deconvolución multirrespuesta IRSA (Valderrama et al. 2016, de la Torre et al. 2019) y el filtrado dependiente de la latencia (de la Torre et al., 2020).
2. Los registros evocados por la componente diótica del estímulo auditivo (i.e., misma estimulación en ambos oídos) presentan componentes reproducibles en todos los sujetos del estudio y son consistentes con las componentes observadas a estímulos convencionales tipo clic, lo cual indica su posible aplicación en la práctica clínica actual.
3. Los registros evocados por los cambios de ITD (i.e., estimulación binaural) muestran componentes robustas de latencia larga reproducibles en todos los sujetos. Además, conforme a nuestra hipótesis inicial, la respuesta binaural está ausente cuando se utilizan estímulos sin cambios de ITD, lo cual demuestra la sensibilidad del método a cambios de ITD. Esta respuesta es una medida objetiva a cambios de ITD, lo cual supone una medida objetiva de binauralidad que podría implementarse en futuros estudios para diferentes aplicaciones clínicas.
4. Se ha observado que existe un aumento de la amplitud de las ondas corticales asociada con el aumento de la edad de los sujetos. Este resultado es consistente con la literatura, y está probablemente asociado a una pérdida de mecanismos neuronales de inhibición.
5. Se ha observado un aumento de la amplitud de la onda V en las mujeres del estudio respecto a los hombres, lo cual supone un resultado conforme a otros estudios previos que asocian este efecto a un menor tamaño del perímetro de la cabeza en mujeres.

5.2. Trabajo futuro

Las nuevas metodologías desarrolladas y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral ofrecen nuevas oportunidades de investigación:

- ◆ Investigar el efecto de RSL en la morfología de componentes más tardías (respuestas de latencia media o potenciales evocados auditivos corticales), en los cuales se espera que se encuentren influenciadas no solo por efectos más intensos de adaptación neuronal, sino también por habituación.
- ◆ Evaluar si la estimulación RSL reduce la presencia del artefacto asociado al músculo post-auricular (PAMR, por sus siglas en inglés *post-auricular muscle response*)—esta hipótesis viene motivada por el resultado obtenido en el que RSL proporciona un mayor confort auditivo que la técnica convencional. De confirmarse esta hipótesis, RSL podría utilizarse en aplicaciones clínicas para obtener señales PEATC de mayor calidad, al estar menos contaminados por la respuesta miogénica de este músculo.

5. CONCLUSIONES

- ◆ Realizar un nuevo estudio que investigue la reducción del tiempo de exploración de RSL respecto al modelo convencional de forma sistemática en escenarios clínicos reales, en los que los audiólogos y los clínicos decidan si hay que parar la estimulación auditiva cuando una respuesta neural se detecta mediante inspección visual en la población con o sin alteraciones auditivas.
- ◆ Realizar una nueva investigación sobre el nivel de confort de RSL en recién nacidos y niños (ya que es la población en la que el confort auditivo es crítico) para poder evaluar si RSL proporciona un menor número de casos que requieran sedación o anestesia para realizar los PEATC, lo cual reduciría en este grupo de pacientes los riesgos asociados a estos procedimientos.
- ◆ Diseñar un estudio en el que se comparen las puntuaciones de la experiencia auditiva obtenidas en este trabajo con las obtenidas en un escenario clínico real.
- ◆ Con relación al artefacto de estimulación presente en el registro de las respuestas asociadas a cambios de ITD, se podrían emplear mecanismos que permitieran atenuar el artefacto de estimulación, empleando materiales como el mu-metal para apantallar los auriculares o utilizando estímulos con polaridad alternante.
- ◆ Incrementar el número de estímulos auditivos con la intención de evaluar con mayor precisión las componentes del tronco cerebral asociados con los cambios de ITD. Esto permitiría explorar por vez primera interacciones binaurales que ocurren a nivel neuronal en el complejo olivar superior—la primera estación neuronal en la que se produce la codificación neuronal de diferencias interaurales de tiempo y de intensidad.
- ◆ En los registros presentados en la técnica binaural, la componente marcada como onda V se encuentra muy próxima al artefacto de estimulación, y por tanto, podría no ser una respuesta neuronal, sino un reducto del artefacto. Sería necesario realizar más estudios para valorar si esa componente se corresponde realmente con la onda V de los PEATC utilizando estrategias que permitan minimizar el artefacto de estimulación.
- ◆ Realizar un estudio piloto en el que se comparasen sujetos sanos con pacientes con hipoacusia objetivada para comparar los resultados de estas respuestas y confirmar el valor diagnóstico de esta herramienta de medida, pudiendo llevarse a cabo en nuestro centro hospitalario como estudio piloto.
- ◆ Valorar el uso de estas medidas objetivas de binauralidad para el diagnóstico de patologías como la hipoacusia oculta (HHL, por sus siglas en inglés *hidden hearing loss*) un tipo de patología auditiva asociado a los primeros síntomas de pérdida de audición que se caracteriza por presentar problemas de comprensión en ambientes ruidosos, los cuales se presentan incluso antes de observar una elevación en los umbrales auditivos.

Referencias bibliográficas

- Aoyagi, M., Kim, Y., Yokoyama, J., Kiren, T., Suzuki, Y., & Koike, Y. (1990). Head size as a basis of gender difference in the latency of the brainstem auditory-evoked response. *Audiology*, 29 (2), 107-112.
- Babkoff, H., Munchnir, C., Ben-David, N., Furst, M., Even-Zohar, S., & Hildesheimer, M. (2002). Mapping lateralization of click trains in younger and older population. *Hearing Research*, 165(1-2), 117-127.
- Bakay, W., Anderson, L., Garcia-Lazaro, J., McAlpine, D., Schaette, R. (2018). Hidden hearing loss selectively impairs neural adaptation to loud sound environments. *Nature Communications* 9, 4298, 11.
- Barajas de Prat, J., & Zenker Castro, F. (2013). Potenciales evocados auditivos cerebrales. In E. Salesa Battle, E. Perelló Scherdel, & A. Bonavida Estupiña (Eds.), *Tratado de audiología* 2ªed, 219-231. Elsevier España.
- Bardy, F., van Dun, B., Dillon, H., Cowan, R. (2014). Least-squares (LS) deconvolution of a series of overlapping cortical auditory evoked potentials: a simulation and experimental study. *Journal of Neural Engineering* 11, 046016.
- Başar, E., Gönder, A., & Urgan, P. (1976). Important relation between EEG and brain evoked potentials. *Biological Cybernetics*, 25 (1), 27-40.
- Bastuji, H., Garcia Larrea, L., Bertrand, O., & Mauguiere, F. (1988). BAEP latency changes during nocturnal sleep are not correlaten with sleep stages but with body temperature variations. *Electroenceph. Clinical Neurophysiology*, 70, 9-15.
- Betancourt, A., & Dalmau, J. (2014). Anatomía funcional del oído externo y medio. In *Audiología*, 11-22.
- Bizley, J., & Walker, K. (2010). Sensitivity and selectivity of neurons in auditory cortex to the pitch, timbre and localization of sounds. *Neuroscientist*, 16 (4), 453-469.
- Bowman, D., Brown, D., & Kimberley, B. (2000). An examination of gender differences in DPOAE phase delay measurements in normal-hearing human adults. *Hearing Research*, 142 (1-2), 1-11
- Bronkhorst, A. (2020). The cocktail party phenomenon; a review of research on speech intelligibility in multipletalker conditions. *Acustica*, 1, 117-128.
- Burkard, R.F., Don, M. (2007). The auditory brainstem response, 229-253. In: Burkard, R.F., Don, M., Eggermont, J.J. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD).

-
- Carricondo Orejana, F., Romero Gómez, B., Iglesias Moreno, M., & Poch Broto, J. (2014). Anatomía funcional del oído interno y vía auditiva. Fenómenos mecánicos y bioeléctricos endococleares. Transmisión del influjo nervioso auditivo. Fisiología de las áreas auditivas corticales y subcorticales. In *Audiología*, 25–42.
- Casamitjana Claramunt, J. (2013). Anatomía y fisiología del oído. In *Tratado de audiología*. 2a ed., 1–17. Elsevier España.
- Chalak, S., Kale, A., Deshpande, V.K., Biswas, D.A. (2013). Establishment of normative data for monaural recordings of auditory brainstem response and its application in screening patients with hearing loss: A cohort study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 7, 2677-2679.
- Davis, H., & Zerlin, S. (1966). Acoustic relations of the human vertex potencial. *J Acoustic Soc Am*, 39 (1), 109–116.
- Decraemer, W., Dirckx, J., & Funnel, R. (1991). Shape and derived geometrical parametres of the adult human tympanic membrane measured with a phase-shift moiré interferometer. *Hearing Research*, 51, 107–122.
- de la Torre, A., Valderrama, J., Segura, J.C., Álvarez, I.M. (2019). Matrix-based formulation of the iterative randomized stimulation and averaging method for recording evoked potentials. *Journal of the Acoustical Society of America* 146, 4545-4556.
- de la Torre, A., Valderrama, J., Segura, J., Alvarez, I. (2020). Latency-dependent filtering and compact representation of the complete auditory pathway response. *Journal of the Acoustical Society of America* 148, 599-613.
- Delgado, R. E., and Ozdamar, O. (2004). Deconvolution of evoked responses obtained at high stimulus rates, *J. Acoust. Soc. Am.* 115, 1242–1251.
- Diefendorf, A.O. (2014). Assessment of hearing loss in children, 437-459. In: Katz, J., Chasin, M., English K., Hood, L.H., Tillery, K.L. *Handbook of clinical audiology*. Wolters Kluwer Health, Philadelphia (PA).
- Dobie, R., & Berlin, C. (1979). Binaural interaction in brainstem-evoked responses. *Arch Otolaryngol*, 105 (391–8).
- Dobie, R., & Humes, L. (2017). Commentary on the regulatory implications of noise-induced cochlear neuropathy. *International Journal of Audiology* 56(sup1), 74-78.
- Dobie, R., & Norton, S. J. (1980). Binaural interaction in human auditory evoked potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 49(3-4), 303-313.
- Duncan, C., Barry, R., Connolly, J., Fisher, C., & Michie, P. (2009). Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording and quantifying mismatch negativity p300 and N400. *Clinical Neurophysiology*, 120(11), 1883–1908.
- Eggermont, J., Don, M., & Brackmann, D. (1980). Electrocochleography and auditory brainstem electric responses in patients with pontine angle tumors. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 75, 1–19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Elberling, C., Don, M. (2007). Detecting and assessing synchronous neural activity in the temporal domain (SNR, response detection), 102-123. In: Burkard, R.F., Don, M., Eggermont, J.J. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD).
- Elhahali, M., Fritz, J., Klein, D., Simon, J., & Shamma, S. (2004). Dynamics of precise spike timing in primary auditory cortex. *J Neurosci*, 24, 1159–1172.
- Eysholdt, U., and Schreiner, C. (1982). Maximum length sequences: A fast method for measuring brain-stem-evoked responses. *Audiology* 21, 242–250.
- Ferm, I., Lightfoot, G., Stevens, J. (2013). Comparison of ABR response amplitude, test time, and estimation of hearing threshold using frequency specific chirp and tone pip stimuli in newborns. *International Journal of Audiology* 52, 419-423.
- Galambos, R. (1954). Neural mechanism of audition. *Physiol Rev*, 34, 497–522.
- García-Valdecasas Bernal, J., & Martínez Martínez, M. (2020). Principios básicos de la exploración neurofisiológica en Audiología. In J. García-Valdecasas Bernal (Ed.), *Respuestas Evocadas Auditivas*, 51–78. Asociación Española de Audiología.
- Gil-Carcedo, L. (1995). *Otología*. Menarini.
- Gil-Carcedo, L., & Vallejo Valdezate, L (2001). *El oído externo*. Ergon.
- Gil-Loyzaga, P. (2005). Estructura y función de la corteza auditiva. Bases de la vía auditiva ascendente. In E. Salesa, E. Perelló, & A. Bonavida (Eds.), *Tratado de audiología*, 23–38. Elsevier España.
- Gil-Loyzaga, P., & Poch Broto, J. (2007a). El oído interno: Anatomía e Histología de la cóclea. In *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2a ed., 867–879. Editorial Panamericana.
- Gil-Loyzaga, P., & Poch Broto, J. (2007b). Fisiología del sistema auditivo periférico. In *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2a ed., 953-968. Editorial Panamericana.
- Gil-Loyzaga, P., & Pujol, R. (2010). Fisiología del receptor y la vía auditiva. In *Fisiología Humana*, 227–238.
- Gil Carcedo, L., Vallejo, L., & Gil-Carcedo, E. (2004). *Otología* (2nd ed.). Panamericana.
- Gil Carcedo, L. (2011). Fisiología de la audición. In L. Gil Carcedo, L. Vallejo, & E. Gil-Carcedo (Eds.), *Otología 3ª*, 45–60. Panamericana.
- Gillespie, P., Muller, U. (2009). Mechanotransduction by hair cells: models, molecules, and mechanisms. *Cell* 139, 33-44.
- Gonzalez, M., & Machimbarrena, M. (2001). Fisiología del oído externo. In LM Gil-Carcedo & Vallejo Valdezate (Eds.), *El oído externo*. Ergon.
- Goode, R., Killion, M., Nakamura, K., & Nishihara, S. (1994). New knowledge about the function of the human middle ear: development of an improved analog model. *Am J Otol*, 15,145–54.

-
- Gordon, M.L., Cohen, N.L. (1995). Efficacy of auditory brainstem response as a screening test for small acoustic neuromas. *The American Journal of Otology* 16, 136-139.
- Grunwald, T., Boutros, N., & Pezer, N. (2003). Neural substrates of sensory gating within the human brain. *Biol Psychiatry*, 53 (6), 511–519.
- Guinan JJ (1996) Physiology of Olivocochlear Efferents. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds) *The Cochlea*: Springer-Verlag, New York, 435-502.
- Guinan JJ (2006) Olivocochlear efferents: Anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear* 27, 589-607.
- Guinan JJ (2010) Cochlear efferent innervation and function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 18, 447-453.
- Hall, J. (2007). New handbook of auditory evoked responses, 750. Allyn and Bacon, Boston (MA).
- Hamill, T.A., Hussung, R.A., Sammeth, C.A. (1991). Rapid threshold estimation using the “chained-stimuli” technique for auditory brain stem response measurement. *Ear and Hearing* 12, 229-234.
- Hamill, T.A., Yañez, I., Collier, C.E., Lionbarger, J.A. (1992). Threshold estimation using the “chained-stimuli” auditory brain stem response technique. *Ear and Hearing* 13, 165-172.
- Harris, K., Bartho, P., Chadderton, P., Curto, P., de la Rocha, J., Hollender, L., & Al., E. (2011). How do neurons work together? Lessons from auditory cortex. *Hearing Research*, 271 (1–2), 37–53.
- Hawley, M., Litovsky, R., & Culling, J. (2004). The benefit of binaural hearing in a cocktail party: effect of location and type of interferer. *J Acoustic Soc Am*, 115 (2), 833–843.
- Hey, M., Kevanishvili, I., von Specht, H., Begall, K., Kevanishvili, Z. (2007). Electrically evoked auditory brainstem response in cochlear implant users. *Georgian Medical News* 147, 43-49.
- Hickox AE, Larsen E, Heinz MG, Shinobu L, Whitton JP. 2017. Translational issues in cochlear synaptopathy. *Hear Res* 349, 164–171.
- Hood, L. (2007). Auditory Neuropathy and Dys-synchrony, 275-290. In: Burkard, R.F., Don, M., Eggermont, J.J. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD).
- Jewett, D. L., Caplovitz, G., Baird, B., Trumpis, M., Olson, M. P., and Larson-Prior, L. J. (2004). The use of QSD (q-sequence deconvolution) to recover superposed, transient evoked-responses. *Clin. Neurophysiol* 115, 2754–2775.
- Kaga, K., Minami, S., Enomoto, C. (2020). Electrically evoked ABR during cochlear implantation and postoperative development of speech and hearing abilities in infants with common cavity deformity as a type of inner ear malformation. *Acta Oto-Laryngologica* 140, 14-21.
- Kiang, N., Crist, A., French, M., & Edwards, A. (1963). Postauricular electrical response to acoustic stimuli in humans. Massachusetts Institute of Technology. *Quarterly*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Progress Report, 68, 218–225.

- Kohrman DC, Wan G, Cassinotti L, Corfas G. (2020). Hidden Hearing Loss: A Disorder with Multiple Etiologies and Mechanisms. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 10 (1):a035493.
- Konrad-Martin, D., Dille, M., McMillan, G., Griest, S., McDermott, D., Fausti, S., & Austin, D. (2012). Age-related changes in the auditory brainstem response. *Journal of the American Academy of Audiology*, 23 (01), 018–035.
- Korczak, P., Kurtzberg, D., & Stapells, D. (2005). Effects of sensorineural hearing loss and personal hearing aids on cortical event related potentials and behavioral measures of speech sound processing. *Ear Hear*, 26 (2), 165–185.
- Korzyukov, O., Pflieger, M., Wagner, M., Bowyer, S., & Rosburg, T. (2007). Generators of the intracranial P50 response in auditory sensory gating. *Neuroimage*, 35 (2), 814–826.
- Kraus, N., Özdamar, Ö., Hier, D., & Stein, L. (1982). Auditory middle latency responses (MLRs) in patients with cortical lesions. *Electroenceph. Clinical Neurophysiology*, 54 (3), 275–287.
- Krizman, A., Skoe, E., & Kraus, N. (2012). Sex differences in auditory subcortical function. *Clinical Neurophysiology*, 123 (3), 590-7.
- Levine, R. A., & Davis, P. J. (1991). Origin of the click-evoked binaural interaction potential, β , of humans. *Hearing research*, 57(1), 121-128.
- López-Poveda, E., & Meddis, R. (1996). A physical model of sound diffraction and reflections in the human concha. *J Acoustic Soc Am*, 100 (5), 3248–3259.
- Lu, T., Liang, L., & Wang, X. (2001). Temporal and rate representations of time-varying signals in the auditory cortex of awake primates. *Nat Neurosci*, 4, 1131–1138.
- Martinez, M., Valderrama, J., Alvarez, I., de la Torre, A., & Vargas, J. (2022). Auditory brainstem responses obtained with randomised stimulation level. *Int J Audiol.*, 17, 1–8.
- Matas, C., Neves, I., Carvalho, F., Leite, R. (2009). Post-auricular muscle reflex in the middle latency evoked auditory response. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 75, 579-585.
- Mitchell, C.R., Kempton, J.B., Creedon, T.A., Trune, D.R. (1999). The use of a 56-stimulus train for the rapid acquisition of auditory brainstem responses. *Audiology and Neurotology*, 4, 80-87.
- Moore, D., Hutchings, M., & Meyer, S. (1991). Binaural masking level differences in children with a history of otitis media. *Audiology*, 30 (2), 91–101.
- Moore, D., Schnupp, J., & King, A. (2001). Coding the temporal structure of sounds in auditory cortex. *Nat Neurosci*, 4, 1055–1056.
- Näätänen, R., Kujala, T., Escera, C., Baldeweg, T., Kreegipuu, K., Carlson, S., & Ponton, C. (2012). The mismatch negativity (MMN) a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clinical Neurophysiology*, 123 (3), 424–458.

-
- Naito, R., Hayashida, T., Mochizuki, M., Kojima, H., Kaga, K. (1999). Auditory brainstem response and neuropathology in a case of systemic T-cell lymphoma with intracranial metastasis. *ORL Journal for Otorhinolaryngology and its Related Specialties* 61, 108-112.
- Ozdamar, O., Delgado, R. E., Yavuz, E., Thombre, K., and Acikgoz, N. (2003b). Deconvolution of auditory evoked potentials obtained at high stimulus rates, in *Proceedings of the 1st International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*, 285–288.
- Ozdamar, O., Delgado, R. E., Yavuz, E., Thombre, K., and Anderson, M. (2003a). Acquisition of ABRs at very high stimulation rate using CLAD (Continuous Loop Algorithm Deconvolution), *ARO* Vol. 26, abstract number 173.
- Ozdamar, O., and Bohorquez, J. (2006). Signal-to-noise ratio and frequency analysis of continuous loop averaging deconvolution (CLAD) of overlapping evoked potentials, *J. Acoust. Soc. Am.* 119, 429–438.
- Paparella, M., & Shumrick, D. (1987). *Otología* (2^a). Panamericana.
- Pelleg-Toiba, R., & Wollberg, Z. (1898). Tuning properties of auditory cortex cells in the awake squirrel monkey. *Exp Brain Res*, 74, 353–64.
- Petoe, M., Bradley, A., Wilson, W.J. (2009). On the benefits of using chained stimuli for frequency specific ABR acquisition. *The Australian and New Zealand Journal of Audiology* 31, 80-95.
- Picton, T. (2011). *Human auditory evoked potentials*. Plural Publishing Inc.
- Pitchforth, A. (2010). Emotional response to auditory and visual stimuli, 47. Loma Linda University Electronic Theses, Dissertations & Projects 8, Loma Linda (CA).
- Ponton, C., Eggermont, J., & Kwong, B. (2000). Maturation of human auditory system activity: evidence from multi channel evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 111(2), 220–236.
- Prendergast, G., Guest, H., Munro, K., Kluk, K., Léger, A., Hall, D., Heinz, M., & Plack, C. (2017). Effects of noise exposure on young adults with normal audiograms I: Electrophysiology. *Hearing Research*, 344, 68–81.
- Rance, G., Rickards, F., Cohen, L., De Vidi, S., & Clark, G. (1995). The automated prediction of hearing thresholds in sleeping subjects using auditory steady-state evoked potentials. *Ear and Hearing*, 16(5), 499–507.
- Rance, G., & Rickards, F. (2002). Prediction of hearing threshold in infants using auditory steady-state evoked potentials. *Journal of the American Academy of Audiology*, 13 (05), 236–245.
- Rankin, C., Abrams, T., Barry, R., Bhatnagar, S., Clayton, D., J, C., et al. (2009). Habituation revisited: An updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation. *Neurobiology of Learning and Memory* 92, 135-138.
- Rauschecker, J. (1998). Cortical processing of complex sounds. *Curr Opin Neurobiol*, 8, 516–521.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rauschecker, J., & Scott, S. (2009). Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci*, 12 (6), 718–724.
- Rauschecker, J., & Tian, B. (2000). Mechanisms and streams for processing of “what” and “where” in auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 11800–11806.
- Recanzone, G. (2000). Spatial processing in the auditory cortex of the macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97, 11829–11835.
- Recanzone, G. (2001). Spatial processing in the primate auditory cortex. *Audil Neurootol*, 6, 178–181.
- Roque, L., Karawani, H., Gordon-Salant, S., & Anderson, S. (2019). Effects of age, cognition, and neural encoding on the perception of temporal speech cues. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 749.
- Sainz Quevedo, M. (2014). Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral. In *Audiología*, 147–158.
- Salamy, A., & McKean, C. (1976). Postnatal development of human brain stem potentials during the first year of life. *Electroenceph. Clinical Neurophysiology*, 40, 418.
- San Victoriano, F. M., & López-Poveda, E. A. (2021). La audición binaural y el uso de audífonos e implantes cocleares. *Revista de acústica*, 52(3), 3-14.
- Sánchez Malmierca, M., & Cifuentes Mechán, M. (2007). Estructura y función del cerebro auditivo. In C. Suárez, L. Gil Carcedo, J. Marco, & J. Medina (Eds.), *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2ªed, 969–996. Editorial Panamericana.
- Schaette, R., & McAlpine, D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *Journal of Neuroscience*. 31 (38), 13452-7
- Schimmel, H. 1967. The (b) reference: accuracy of estimated mean components in average response studies. *Science* (New York, NY) 157 (3784), 92–94.
- Schmidt, R.J., Sataloff, R.T., Newman, J., Spiegel, J.R., Myers, D.L. (2001). The sensitivity of auditory brainstem response testing for the diagnosis of acoustic neuromas. *Archives of Otorhinolaryngology – Head & Neck Surgery* 127, 19-22.
- Sichel, J., Freeman, S., & Sohmer, H. (2002). Lateralization during Weber test: animal experiments. *Laryngoscope*, 112, 542–546.
- Sininger, Y. (2007). The use of auditory brainstem response in screening for hearing loss and audiometric threshold prediction, 254-274. In: Burkard, R.F., Don, M., Eggermont, J.J. *Auditory Evoked Potentials: Basic principles and clinical application*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore (MD).
- Spoor, A. (1974). Apparatus for electrocochleography. *Acta Otolaryngologica* 77, Sup 316, 25-36.
- Starr, A., Picton, T., Sininger, Y., Hoodl, J., & Berlin, C. (1996). Auditory neuropathy. *Brain*, 119, 741–753.

-
- Stevens, J., Brennan, S., Gratton, D., Campbell, M. (2013). ABR in newborns: Effects of electrode configuration, stimulus rate, and EEG rejection levels on test efficiency. *International Journal of Audiology*, 52, 706-712.
- Stollman, M. H. P., Snik, A. F. M., Hombergen, G. C. J. H., Nieuwenhuys, R., & Koppel, P. T. (1996). Detection of the binaural interaction component in the auditory brainstem response. *British journal of audiology*, 30(3), 227-232.
- Stürzebecher, E., Cebulla, M., Neumann, K. (2001). Click-evoked ABR at high stimulus repetition rates for neonatal hearing screening: Potenciales auditivos evocados (ABR) por clicks a tasas altas de estimulación para la identificación de problemas auditivos en neonatos. *International Journal of Audiology*, 42, 59-70.
- Tapia Toca, M., & Lirola Delgado, A. (2014). Potenciales evocados auditivos de latencia media y latencia larga. In *Audiologia*, 158–171.
- Thai-Van, H., Cozma, S., Boutitie, F., Disant, F., Truy, E., Collet, L. (2007). The pattern of auditory brainstem response wave V maturation in cochlear-implanted children. *Clinical Neurophysiology*, 118, 676-689.
- Thompson, R. (2009). Habituation: A history. *Neurobiology of Learning and Memory*, 92, 127-134.
- Thornton, A., Coleman, M. (1975). The adaptation of cochlear and brainstem auditory evoked potentials in humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 39, 399-406.
- Thornton, A., Slaven, A. (1993). Auditory brainstem responses recorded at fast rates using maximum length sequences. *British Journal of Audiology*, 27, 56-65.
- Tremere, L., Jeong, J., & Pinaud, R. (2009). Estradiol shapes auditory processing in the adult brain by regulating inhibitory transmission and plasticity-associated gene expression. *Journal of Neuroscience* 29 (18), 5949–5963.
- Trune, D., Mirchell, C., & Phillips, D. (1988). The relative importance of head side, gender and age on the auditory brainstem response. *Hearing Research*, 32, 165–174.
- Ulanovsky, N., Las, L., & Nelkin, I. (2003). Processing of low-probability sounds by cortical neurons. *Nat Neurosci*, 6, 391–398.
- Undurraga, J., Haywood, N., Marquardt, R., & McAlpine, D. (2016). Neural representation of Interaural Time Differences in Humans- an Objective Measure that Matches Behavioural Performance. *JARO*, 17, 591–607.
- Valderrama, J., De la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J., Sainz, M., Vargas, J. (2012). Recording of auditory brainstem response at high stimulation rates using randomized stimulation and averaging. *Journal of the Acoustical Society of America*, 132, 3856-3865.
- Valderrama, J., De la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J., Sáinz, M., Vargas, J. (2014a). A flexible and inexpensive high-performance auditory evoked response recording system appropriate for research purposes. *Biomedical Engineering-Biomedizinische Technik*, 59, 447-459.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Valderrama, J., De la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J., Thornton, A., Sainz, M., Vargas, J. (2014b). A study of adaptation mechanisms based on ABR recorded at high stimulation rate. *Clinical Neurophysiology*, 125, 805-813.
- Valderrama, J., De la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J., Thornton, A., Sainz, M., Vargas, J. (2014c). Auditory brainstem and middle latency responses recorded at fast rates with randomized stimulation. *Journal of the Acoustical Society of America*, 136, 3233-3248.
- Valderrama, J., de la Torre, A., Alvarez, I., Segura, J.C., Thornton, A.R.D., Sainz, M., Vargas, J.L. (2014d). Automatic quality assessment and peak identification of auditory brainstem responses with fitted parametric peaks. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 114, 262-275.
- Valderrama, J., de la Torre, A., Medina, C., Segura, J.C., Thornton, A.R.D. (2016) Selective processing of auditory evoked responses with iterative-randomized stimulation and averaging: A strategy for evaluating the time-invariant assumption. *Hearing Research*, 333, 66-76.
- Valderrama, J., Beach, E., Yeend, I., Sharma, M., Van Dun, B., & Dillon, H. (2018). Effects of lifetime noise exposure on the middle-age human auditory brainstem response, tinnitus and speech-in-noise intelligibility. *Hearing Research*, 365, 36–48.
- Valderrama, J. (2021). Episode 1: Auditory middle latency response and 40-Hz auditory steady-state response—Signals en route to the cortex. In D. Durrant, C. Fowler, J. Ferraro, & S. Purdy (Eds.), *Basic concepts of clinical electrophysiology in audiology*. Plural Publishing.
- Vallejo, L., Delgado, V., Hidalgo, A., Gil-Carcedo, E., Gil Carcedo, L., & Montoya, F. (2006). Modelado de la geometría del conducto auditivo externo mediante el método de los elementos finitos. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 57, 82–89.
- Vallejo, L., Hidalgo, A., Lobo, F., Tesorero, M., Gil-Carcedo, E., Sánchez, E., & Gil Carcedo, L. (2010). ¿Es el oído medio el primer filtro de selección frecuencial? *Acta Otorrinolaringologica Espanola*, 61, 118–127.
- Van Yper, L., Vermeire, K., De Vel, E., Battmer, R., & Dhooge, I. (2015). Binaural interaction in the auditory brainstem response: A normative study. *Clinical Neurophysiology*, 126, 772–779.
- Wan, G., & Corfas, G. (2017). Transient auditory nerve demyelination as a new mechanism for hidden hearing loss. *Nature Communications*, 8, 14487.
- Wang, X., Lu, T., & Liang, L. (2001). Temporal processing in the primate auditory cortex. In A. Houtsma, A. Kohlraush, V. Prijs, & R. Schoonhoven (Eds.), *Physiological and psychophysical bases of auditory function. Proceedings of the 12th International Symposim on Hearing. Shaker Publishing BV*.
- Zhang, L., Qiu, J., Qin, F., Zhong, M., Shah, G. (2017). Cochlear implantation outcomes in children with common cavity deformity; a retrospective study. *Journal of Otology* 12, 138-142.

Material suplementario

Apéndice A

En este apartado se presenta:

- ◆ Sección 1: La encuesta diseñada para comparar el confort auditivo entre los dos métodos de estimulación auditiva.
- ◆ Sección 2: La encuesta de estimación del umbral auditivo y enlaces a videos.
- ◆ Sección 3: Los datos sin procesar de la puntuación SNR de los participantes, de los métodos de estimulación y del umbral auditivo.
- ◆ Sección 4: Las secuencias de los videos recreando el proceso de registro de PEATC obtenido mediante RSL y el método convencional, tanto con estimulación ascendente como descendente.

Sección 1: Encuesta de confort auditivo

Para acceder a la encuesta pulse en el siguiente enlace:

http://sl.ugr.es/subjective_evaluation_sound_stimulus

Introducción

En la Universidad de Granada se diseñó una prueba audiológica en la que, en una situación real, el sujeto bajo estudio tenía que escuchar unos estímulos auditivos durante 20 minutos, permaneciendo relajado y sin moverse. Pero nuestra intención no es aburrir al lector presentando la prueba real de 20 minutos. Solo queremos conocer su opinión, si nos pudiera decir qué sonido le resultaría más agradable si tuviera que escucharlo durante 20 minutos (que es lo que dura la prueba real). Tenemos 3 sonidos diferentes que queremos someter a prueba:

- ◆ Secuencia convencional con estimulación ascendente.
- ◆ Secuencia convencional con estimulación descendente.
- ◆ RSL.

El material necesario para realizar la prueba es: teléfono móvil, ordenador portátil o tableta y posiblemente auriculares. Tiempo necesario: menos de 5 minutos. Muchas gracias por su participación (si lo encuentra interesante, puede enviarlo a tanta gente como quiera, es totalmente anónimo).

Calibración

Antes de empezar, debe seguir los siguientes pasos:

1. Ajuste el volumen de su teléfono/tablet/ordenador al máximo (100%).
2. Realice la prueba en un ambiente tranquilo.
3. Haga clic en el siguiente video, en el que un sonido consistente en clics de 20 dB se reproduce:

<https://www.youtube.com/watch?v=oLa9LUY1sdM>

Es un sonido con muy poca intensidad. Debe escucharlo muy bajo, pero debe escucharlo. Si no lo escucha, use auriculares convencionales sin sistema de cancelación de ruido. Es posible que con un volumen del 90% pueda escucharlo adecuadamente.

4. Haga clic en el siguiente video en el que una serie de dígitos a 20 dB se presenta:

<https://www.youtube.com/watch?v=f1dBI5FRXZE>

Introduzca los dígitos que ha escuchado:

(si los dígitos son los correctos podemos comenzar la prueba).

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Comparación Convencional ascendente vs RSL

Reproduzca los siguientes videos tantas veces como necesite y en el orden que desea; y responda a la pregunta:

Secuencia ascendente convencional

<https://www.youtube.com/watch?v=bw71Mg8K2I8>

Estimulación aleatorizada en intensidad (RSL)

https://www.youtube.com/watch?v=m_SjwD6MStg

¿Cuál de las dos señales de estimulación prefiere escuchar durante la prueba de registro de 20 minutos?

1. Claramente modelo convencional ascendente
2. Modelo convencional ascendente
3. Indeciso
4. Modelo RSL
5. Claramente modelo RSL

Comparación Convencional descendente vs RSL

Reproduzca los siguientes videos tantas veces como necesite y en el orden que desea; y responda a la pregunta:

Secuencia descendente convencional

<https://www.youtube.com/watch?v=aTK7Js190bU>

Estimulación aleatorizada en intensidad (RSL)

https://www.youtube.com/watch?v=m_SjwD6MStg

¿Cuál de las dos señales de estimulación prefiere escuchar durante la prueba de registro de 20 minutos?

1. Claramente modelo convencional descendente
2. Modelo convencional descendente
3. Indeciso
4. Modelo RSL
5. Claramente modelo RSL

Sección 2: Encuesta de detección de la respuesta neuronal

Para acceder a la encuesta pulse en el siguiente enlace:

http://sl.ugr.es/comparing_ABR_recording_techniques

Introducción

En la Universidad de Granada estamos comparando en este trabajo el procedimiento convencional para medir PEATC con el método de estimulación aleatorizada o RSL. Esta encuesta incluye una recreación de lo que el audiólogo vería con el registro obtenido de ambos procedimientos. El video presenta en tiempo real (acelerado en un factor de 10) cuáles son las respuestas observadas por un audiólogo con el método convencional (en secuencia ascendente de estimulación en intensidad), en el lado izquierdo de la pantalla, y con el método RSL propuesto por nuestro grupo de trabajo (en el lado derecho de la pantalla). Las líneas azules representan la media de las respuestas obtenidas, mientras que las líneas rojas son la media de ambas mitades de las respuestas disponibles en el tiempo explorado (aportando información sobre la consistencia de las respuestas). El nivel de estimulación auditiva y el número de respuestas disponibles están indicados en las gráficas.

Como audiólogo y experto en la materia nos gustaría tener su opinión. Observe en el video los PEATC tal y como son obtenidos con ambas técnicas. Considere cuál de los métodos aporta resultados más consistentes, o resultados consistentes antes.

Material necesario: teléfono móvil, tablet, portátil.

Tiempo: menos de 2 minutos.

Muchas gracias por su participación, (si lo encuentra interesante puede compartir este cuestionario con cualquier audiólogo o experto en la materia que desee. Es totalmente anónimo).

Comparación secuencia convencional con secuencia ascendente vs RSL

Reproduzca el siguiente video tantas veces como quiera y conteste la pregunta:

<https://www.youtube.com/watch?v=0rZeMiQwDCQ>

Observando estos potenciales evocados auditivos registrados con ambas técnicas, ¿cuál es su preferencia?

1. Claramente modelo convencional ascendente
2. Modelo convencional ascendente
3. Indeciso
4. Modelo RSL
5. Claramente modelo RSL

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Comparación secuencia convencional con secuencia descendente vs RSL

Reproduzca el siguiente video tantas veces como quiera y conteste la pregunta:

<https://www.youtube.com/watch?v=IVbxVbWY20M>

Observando estos potenciales evocados auditivos registrados con ambas técnicas, ¿cuál es su preferencia?

1. Claramente modelo convencional descendente
2. Modelo convencional descendente
3. Indeciso
4. Modelo RSL
5. Claramente modelo RSL

Sección 3: Datos sin procesar de SNR

Sujetos	80 dB	nHL	60 dB	nHL	40dB	nHL	20dB	nHL	Media	
	RSL	CONV	RSL	CONV	RSL	CONV	RSL	CONV	RSL	CONV
1	18.77	20.25	10.46	12.59	9.95	12.12	11.36	13.40	14.39	16.08
2	15.75	10.05	10.10	5.28	6.82	6.49	4.06	11.70	11.40	9.13
3	3.65	12.19	6.14	11.84	5.30	4.50	7.43	5.02	5.84	9.76
4	11.65	9.85	4.69	10.32	6.13	4.59	0.65	6.20	7.56	8.37
5	18.86	13.61	13.23	8.83	7.81	6.95	11.83	4.35	14.74	9.81
6	13.71	10.92	2.75	12.38	5.10	7.85	0.68	6.46	8.72	10.02
7	10.13	8.65	7.22	4.24	6.40	5.97	8.16	3.89	8.21	6.12
8	15.59	8.89	13.18	11.24	3.07	3.90	6.30	3.36	11.99	8.07
9	20.75	7.03	11.31	-0.80	15.85	8.73	10.99	13.63	16.61	9.59
10	18.35	12.05	18.98	16.06	6.58	5.82	3.85	7.87	15.87	12.20
11	21.82	15.73	17.67	8.38	17.56	13.55	15.94	8.42	18.85	12.67
Media	17.48	13.59	13.17	10.94	10.98	8.50	9.77	9.22	13.93	11.03

Tabla A.3.1. SNR en dB en el modelo RSL (RSL) y modelo convencional (CONV) por sujeto y nivel de estimulación.

Sección 4: Secuencias de video

Esta sección presenta las secuencias de video que recrean el proceso de registro de los PEATC obtenidos mediante el método convencional y RSL.

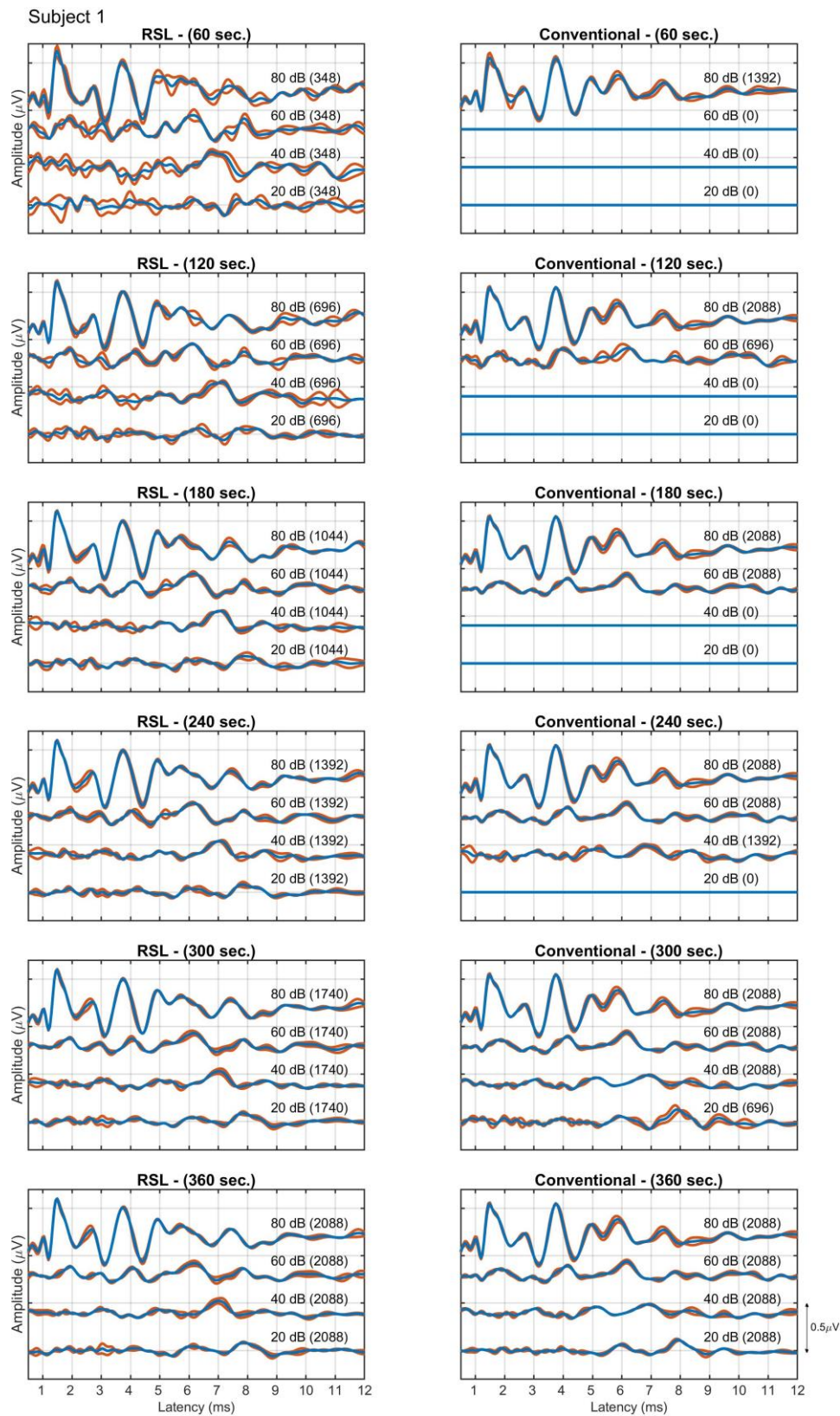


Figura A.4.1. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 1.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

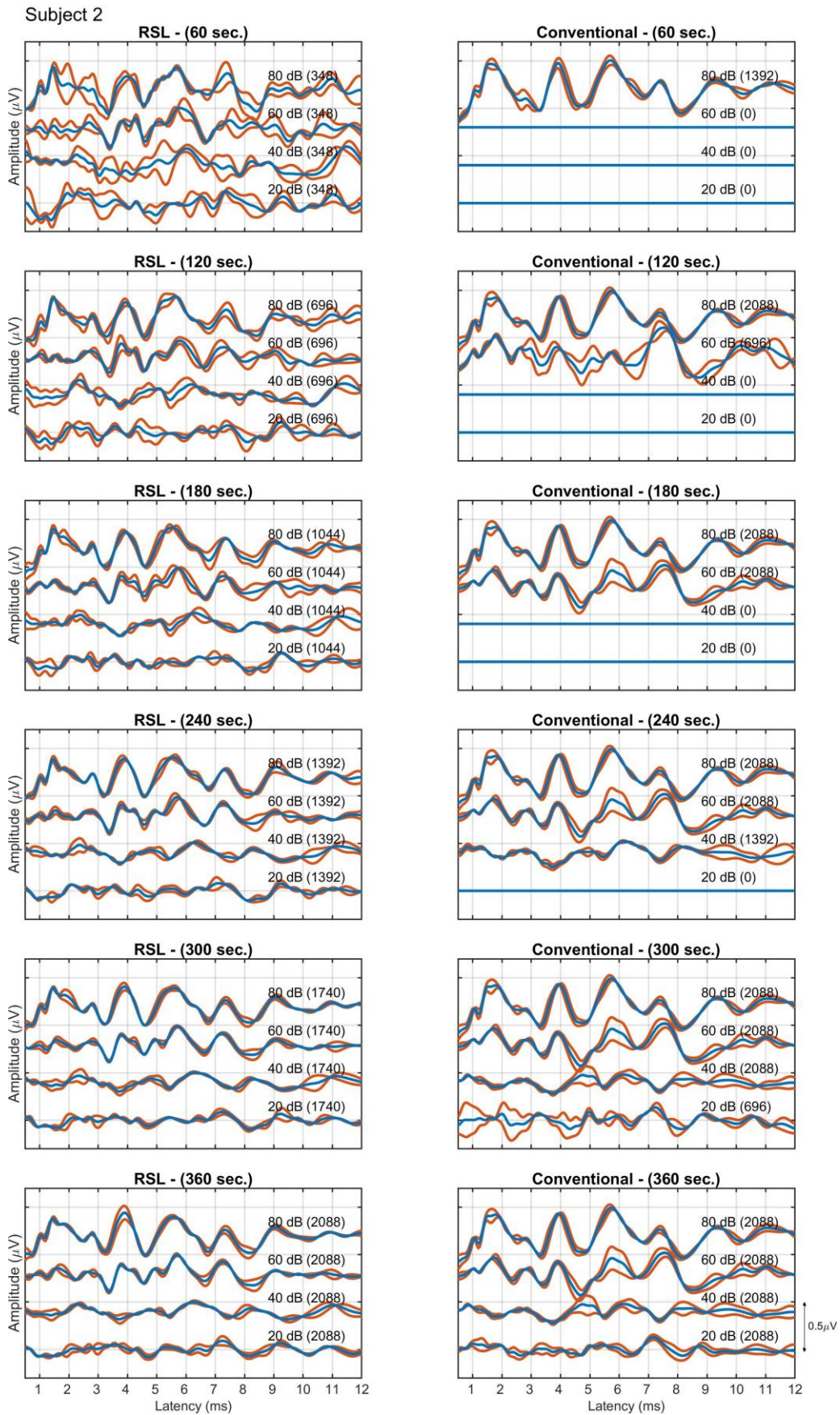


Figura A.4.2. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 2.

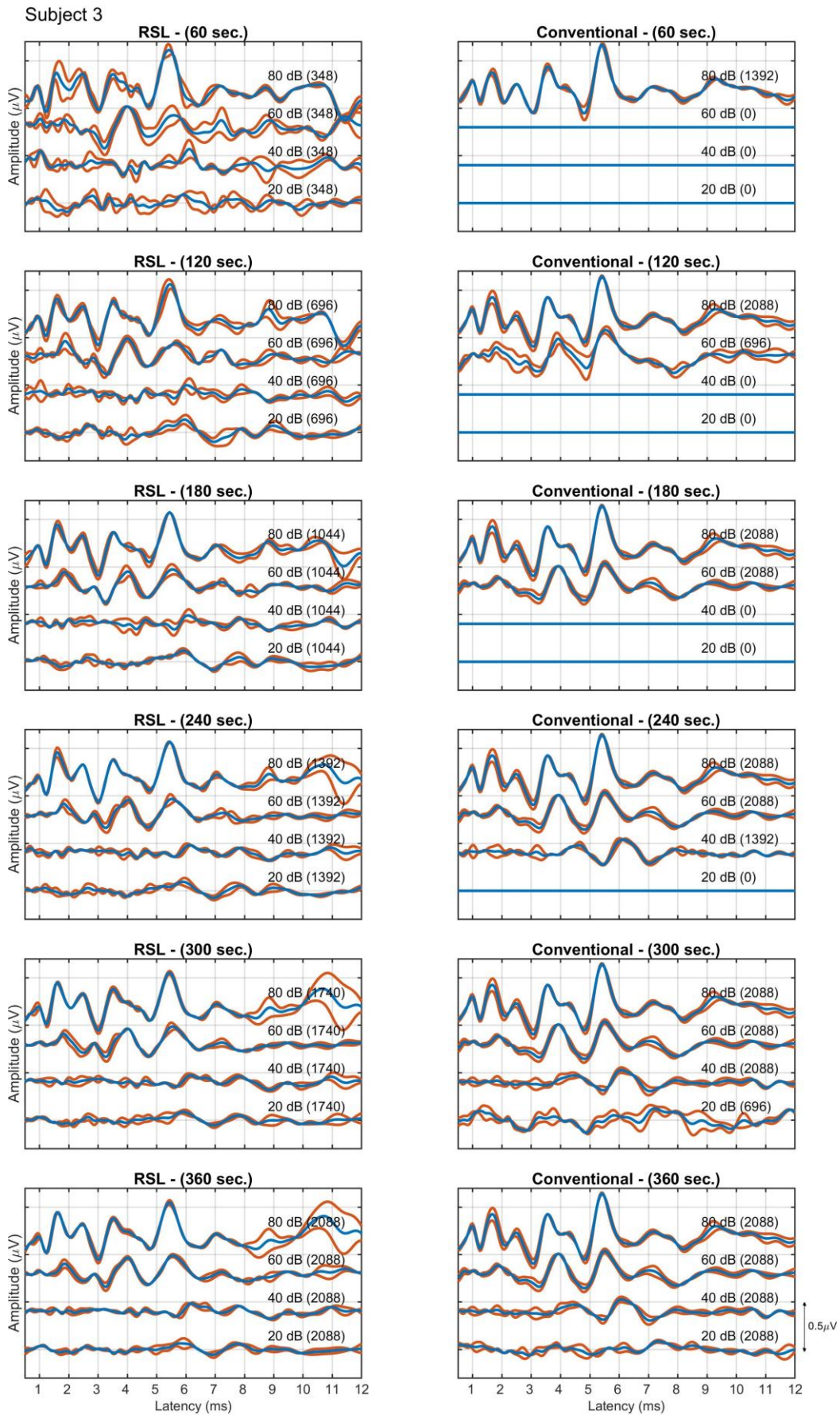


Figura A.4.3. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 3.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Subject 4

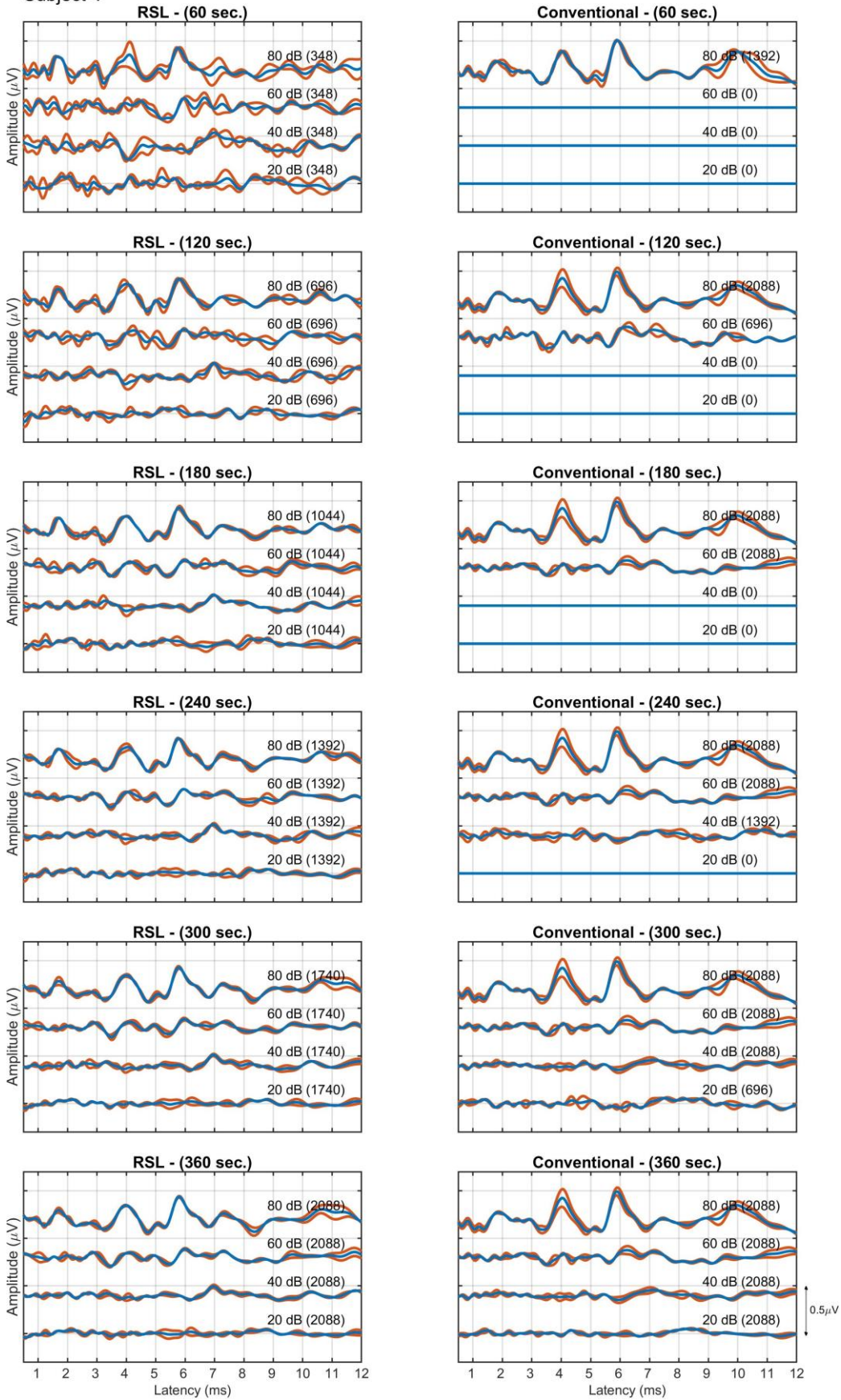


Figura A.4.4. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 4.

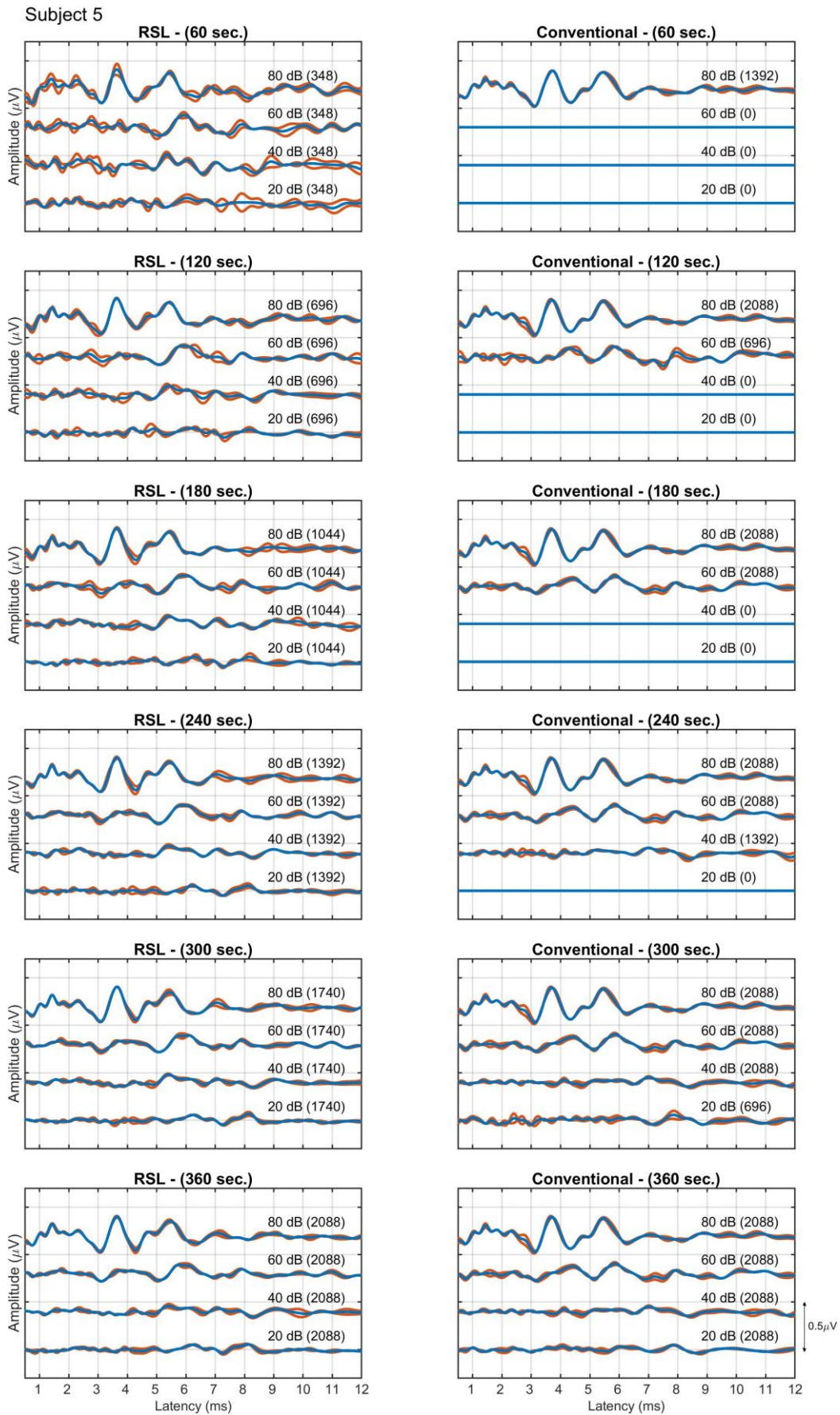


Figura A.4.5. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 5.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

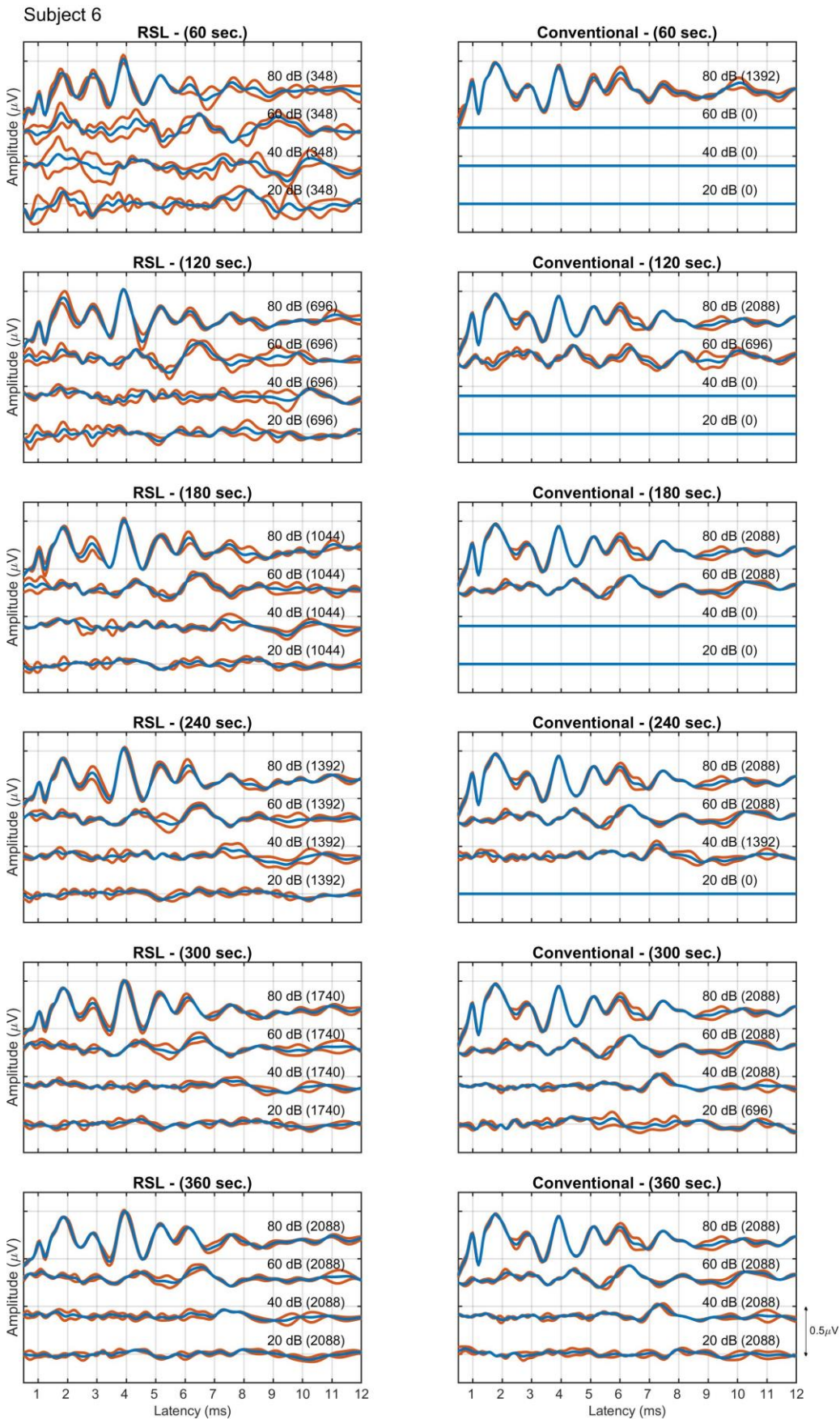


Figura A.4.6. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 6.

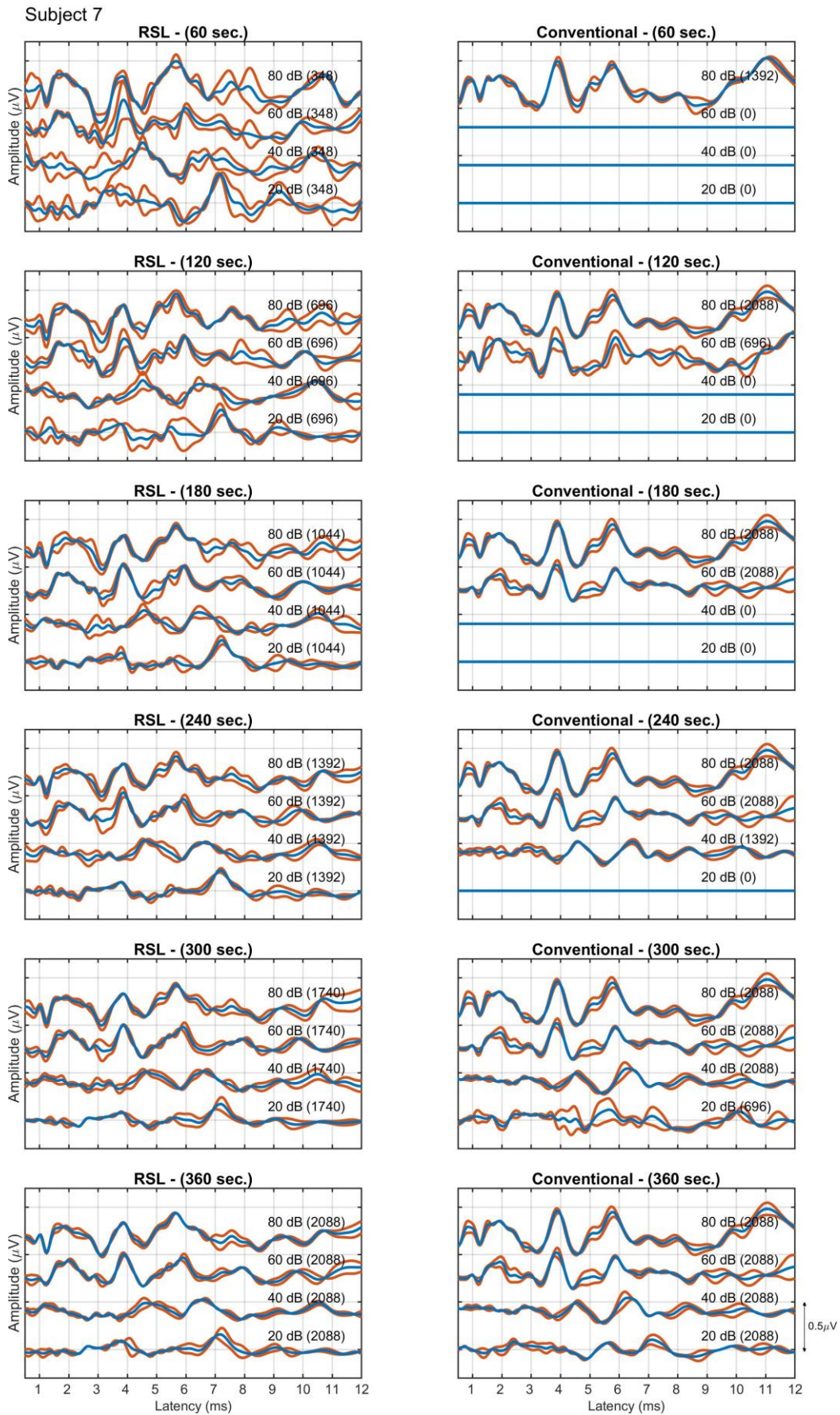


Figura A.4.7. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 7.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

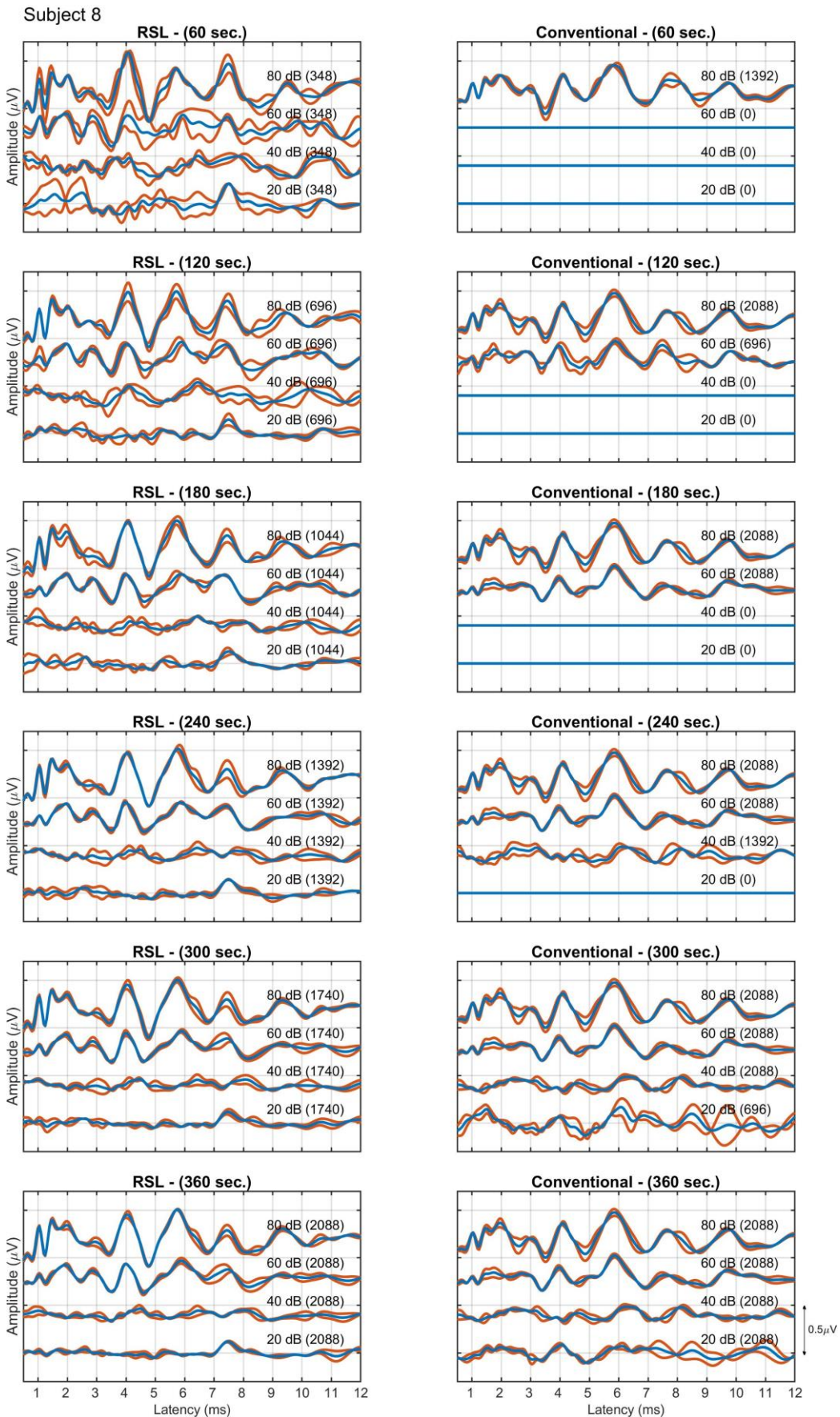


Figura A.4.8. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 8.

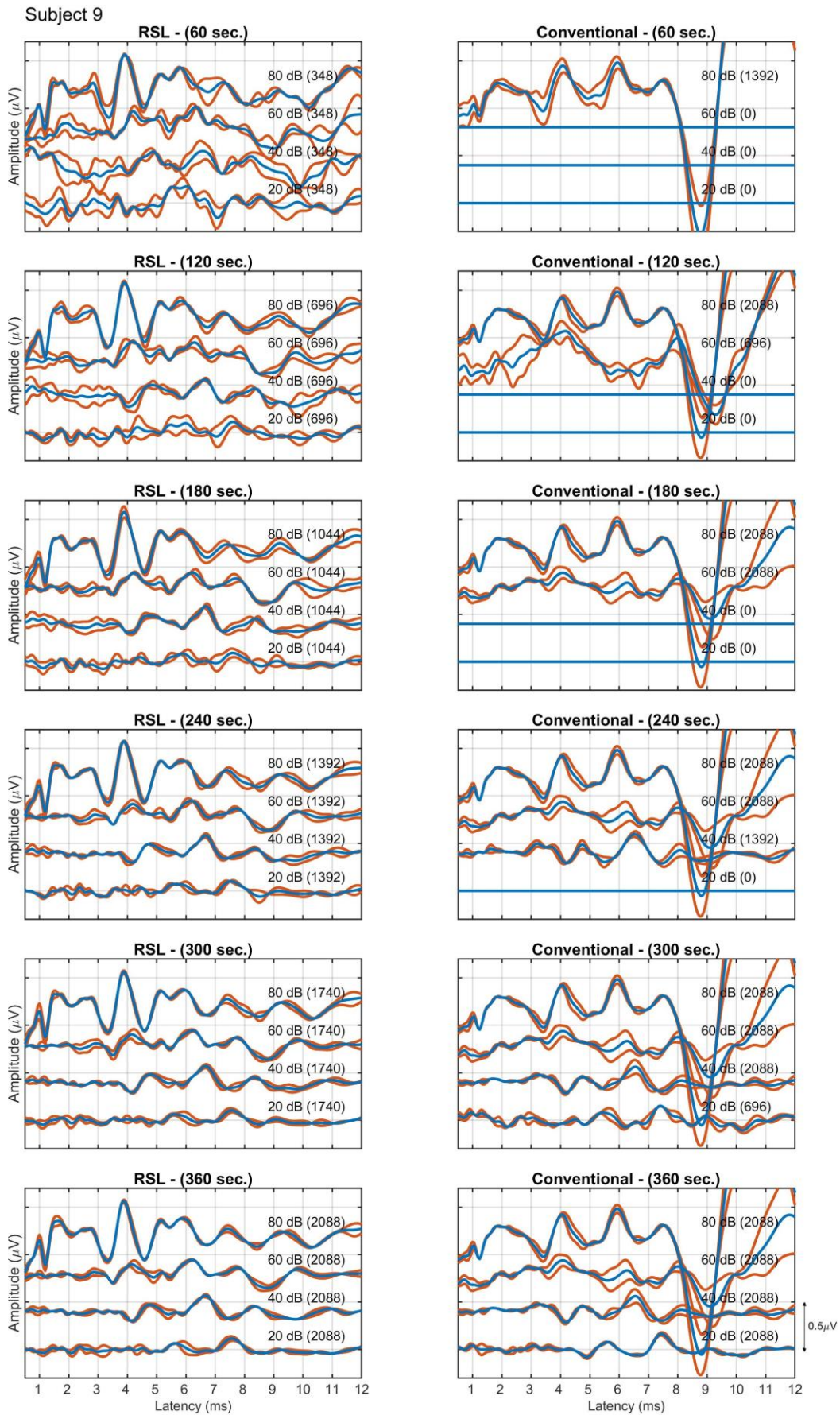


Figura A.4.9 . Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 9.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

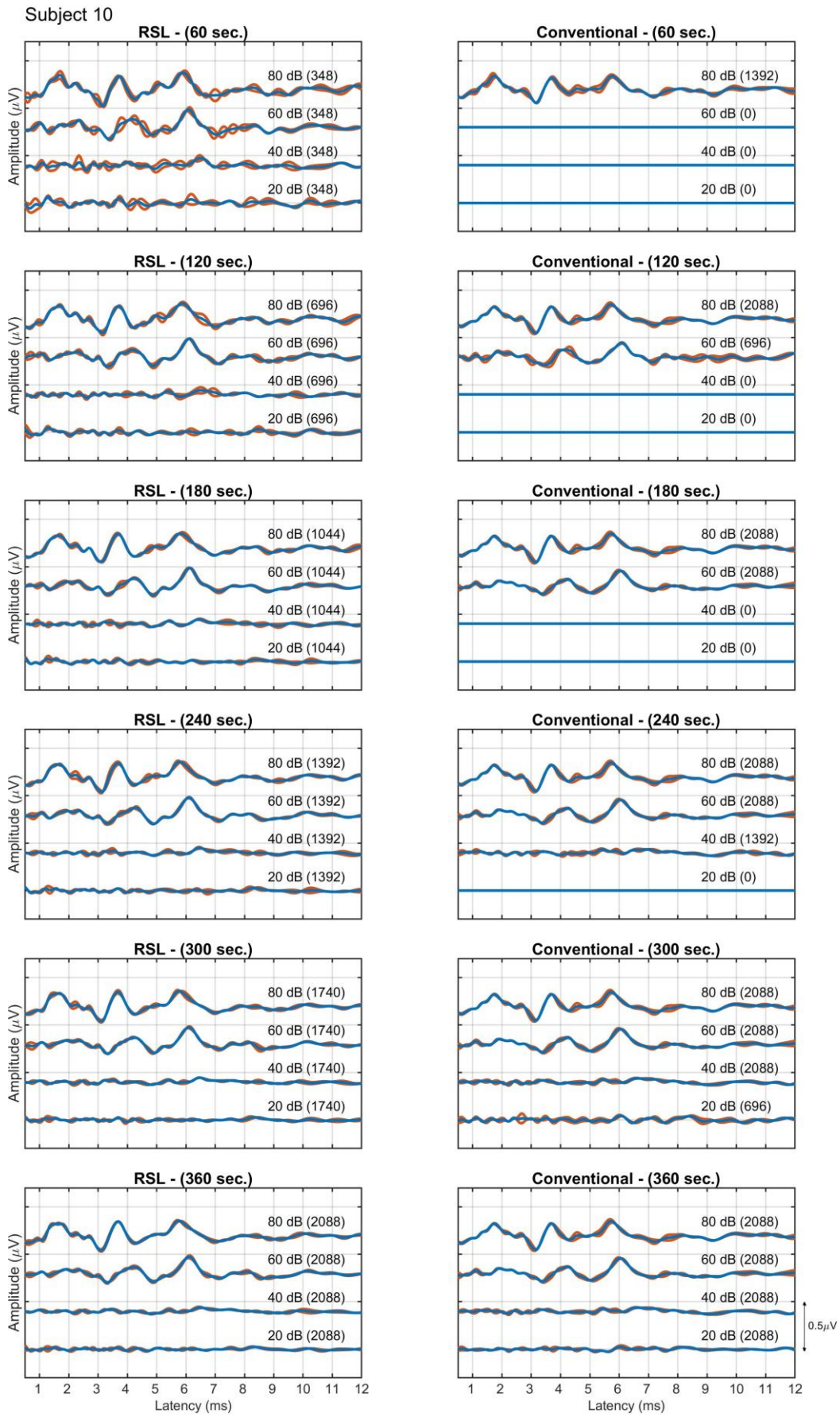


Figura A.4.10. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 10.

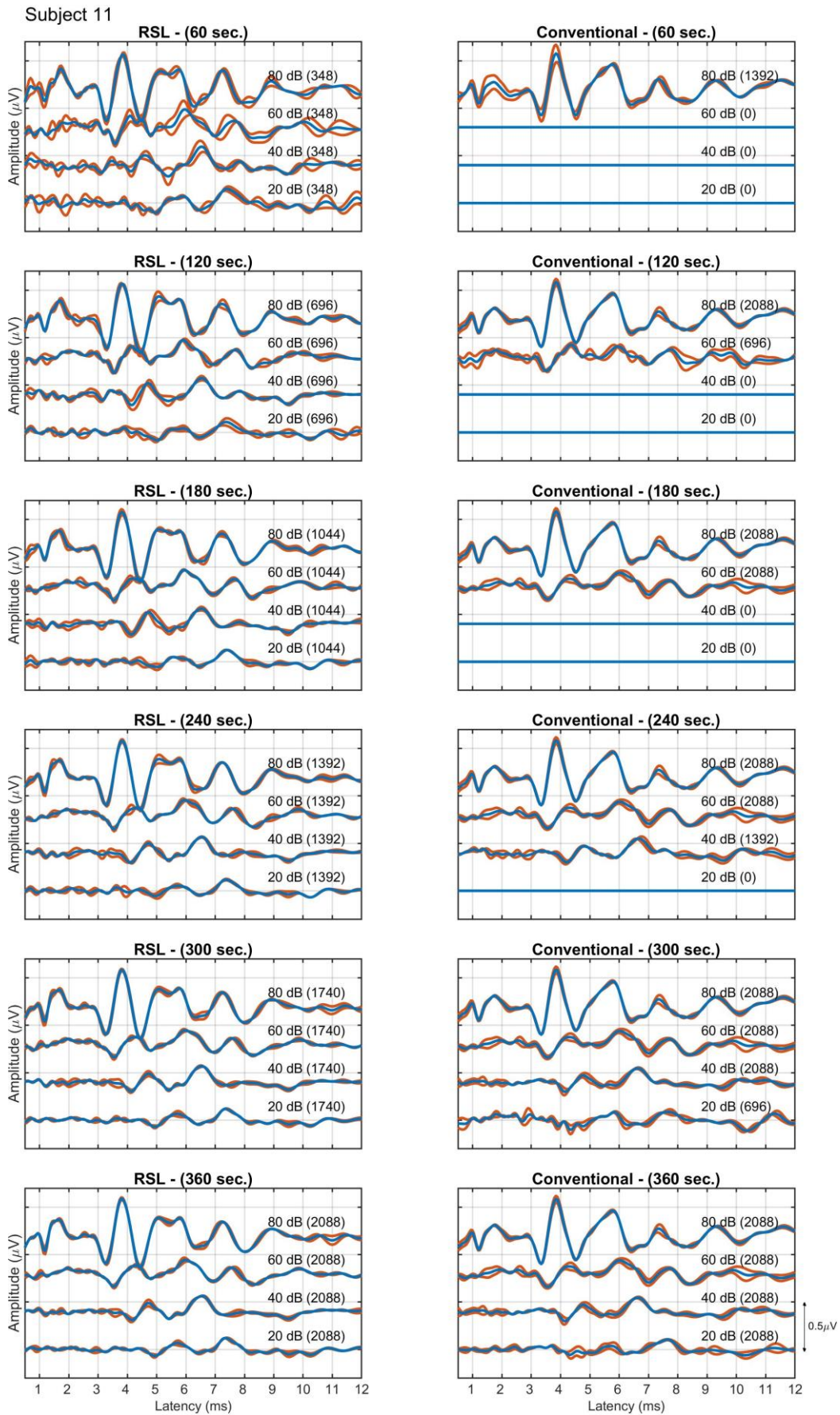


Figura A.4.11. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles descendentes de estimulación. Sujeto 11.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

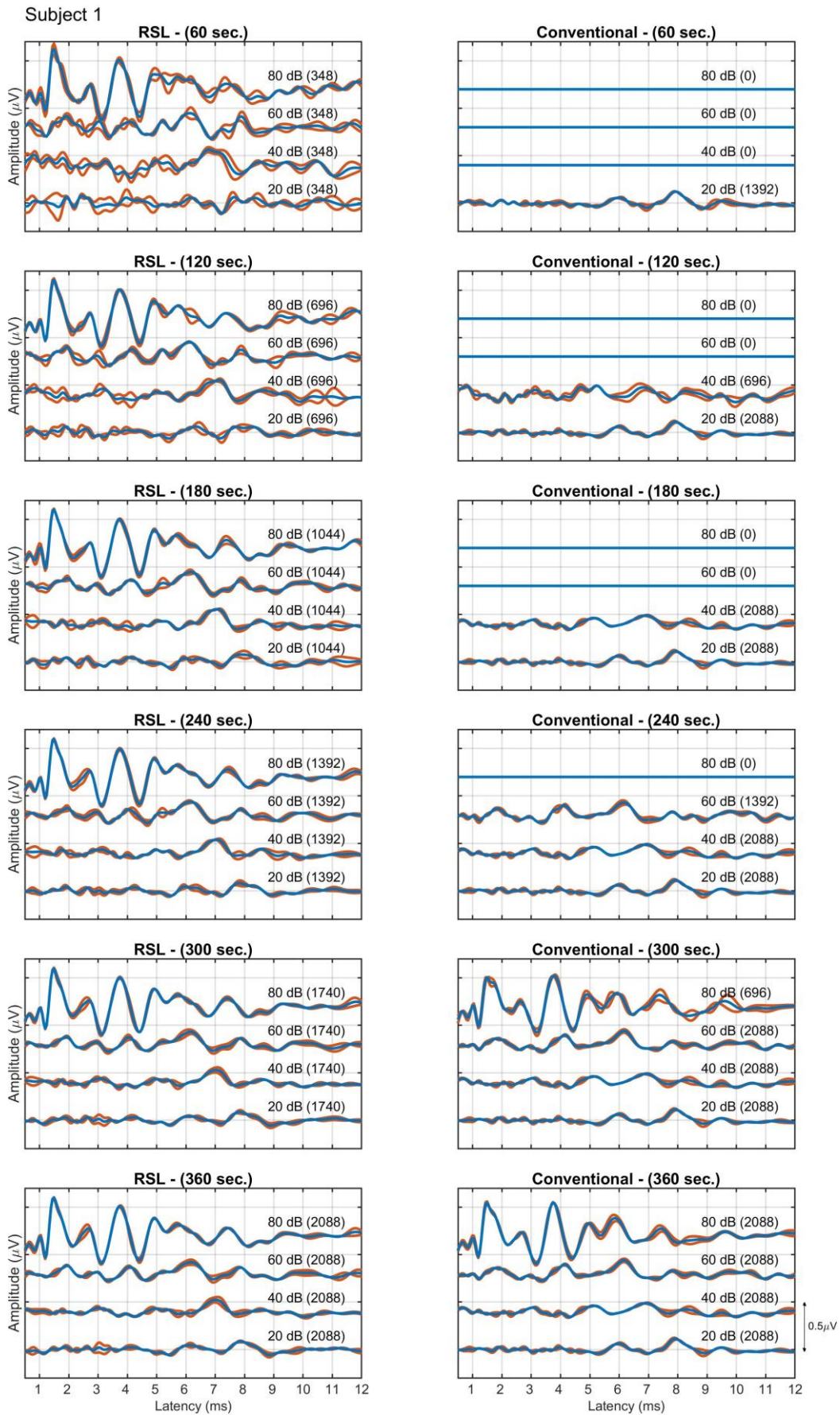


Figura A.4.12. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 1.

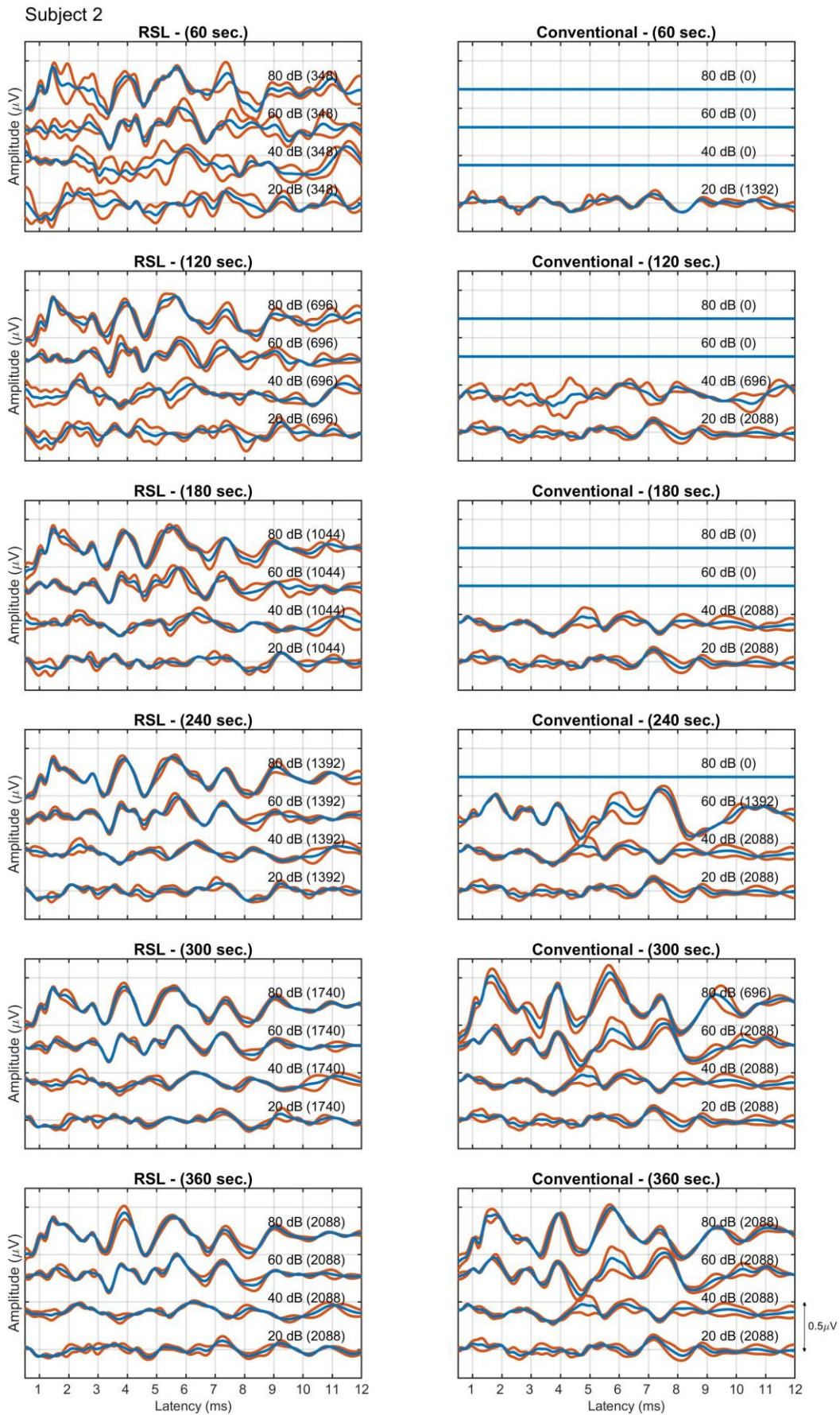


Figura A.4.13. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 2.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

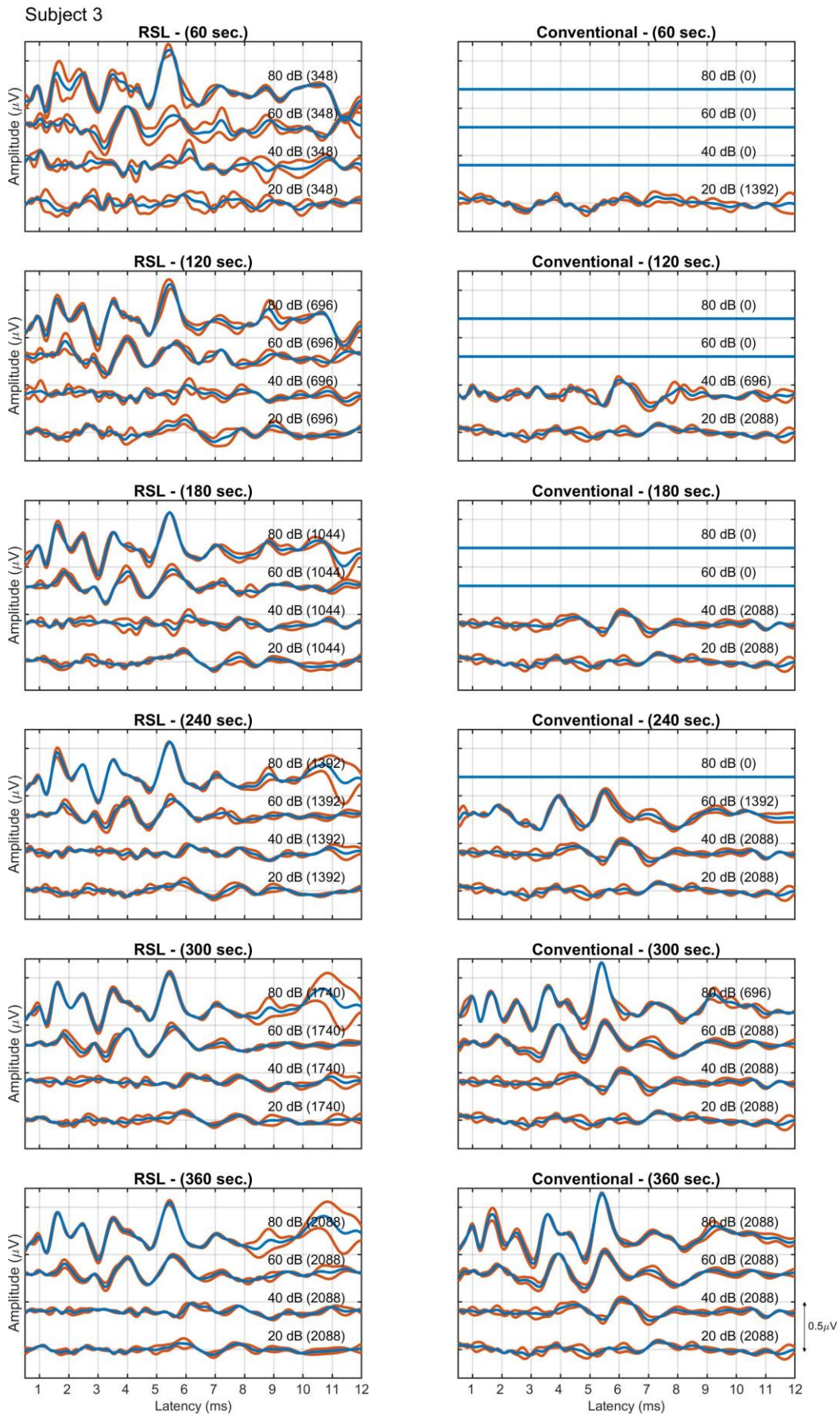


Figura A.4.14. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 3.

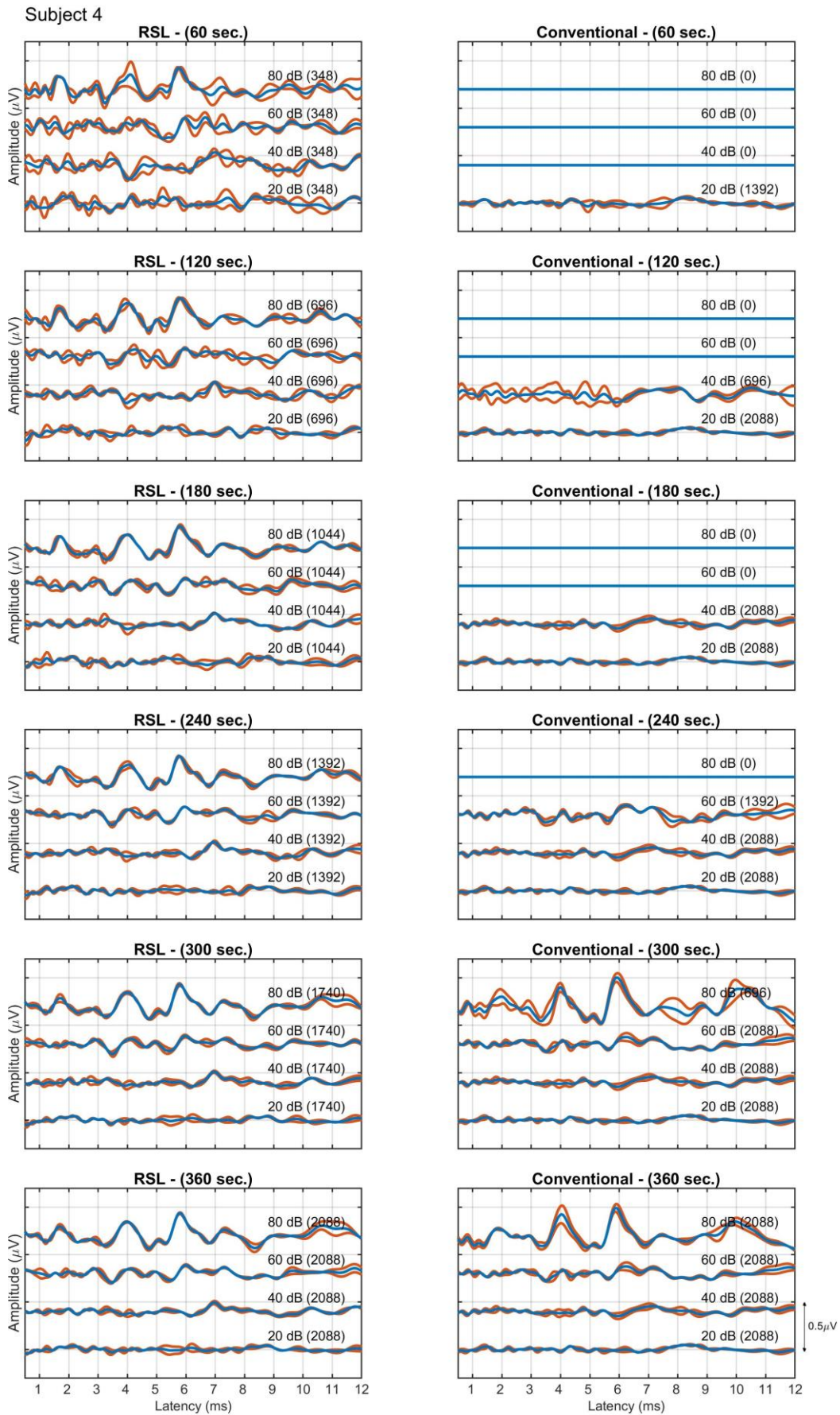


Figura A.4.15. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 4.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

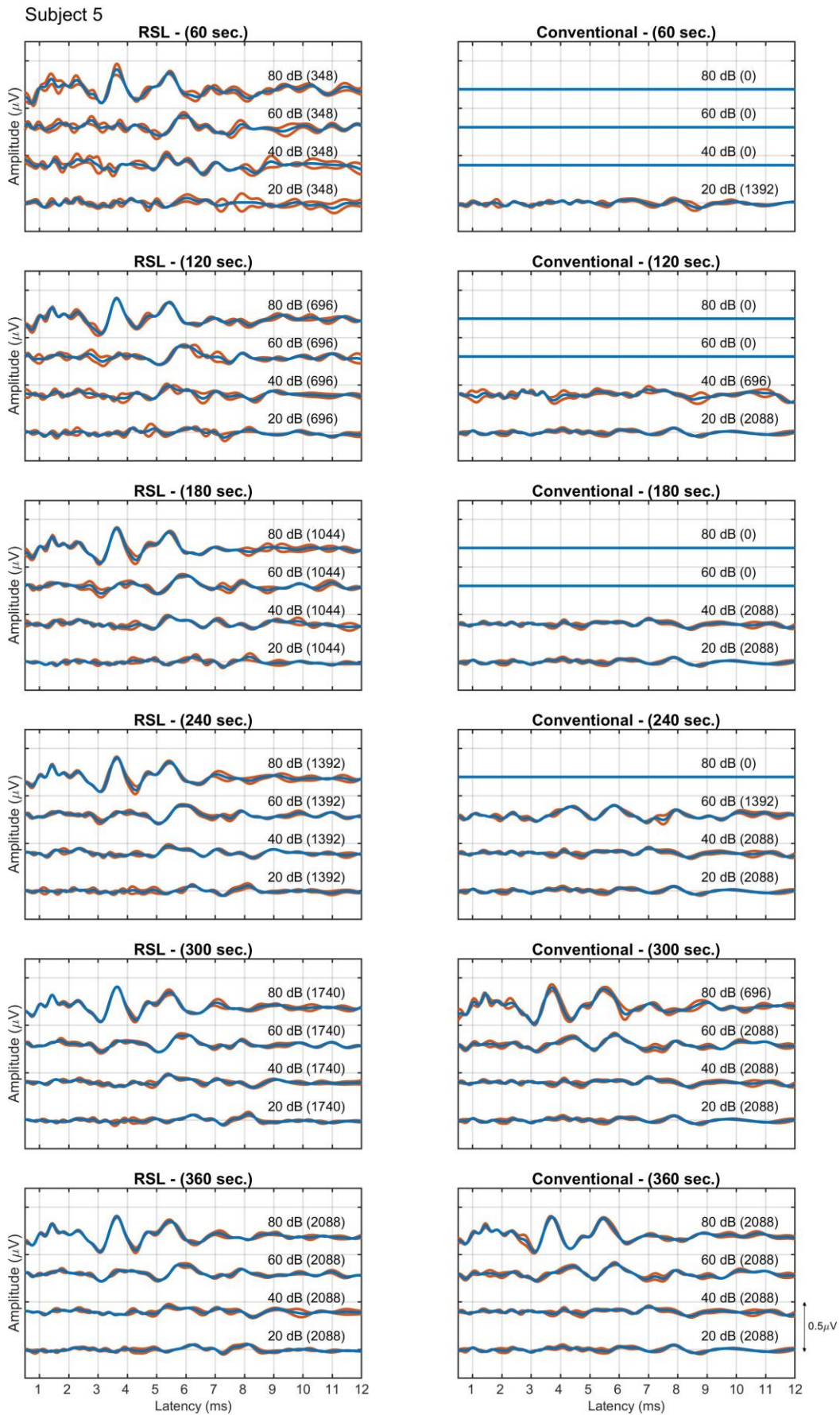


Figura A.4.16. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 5.

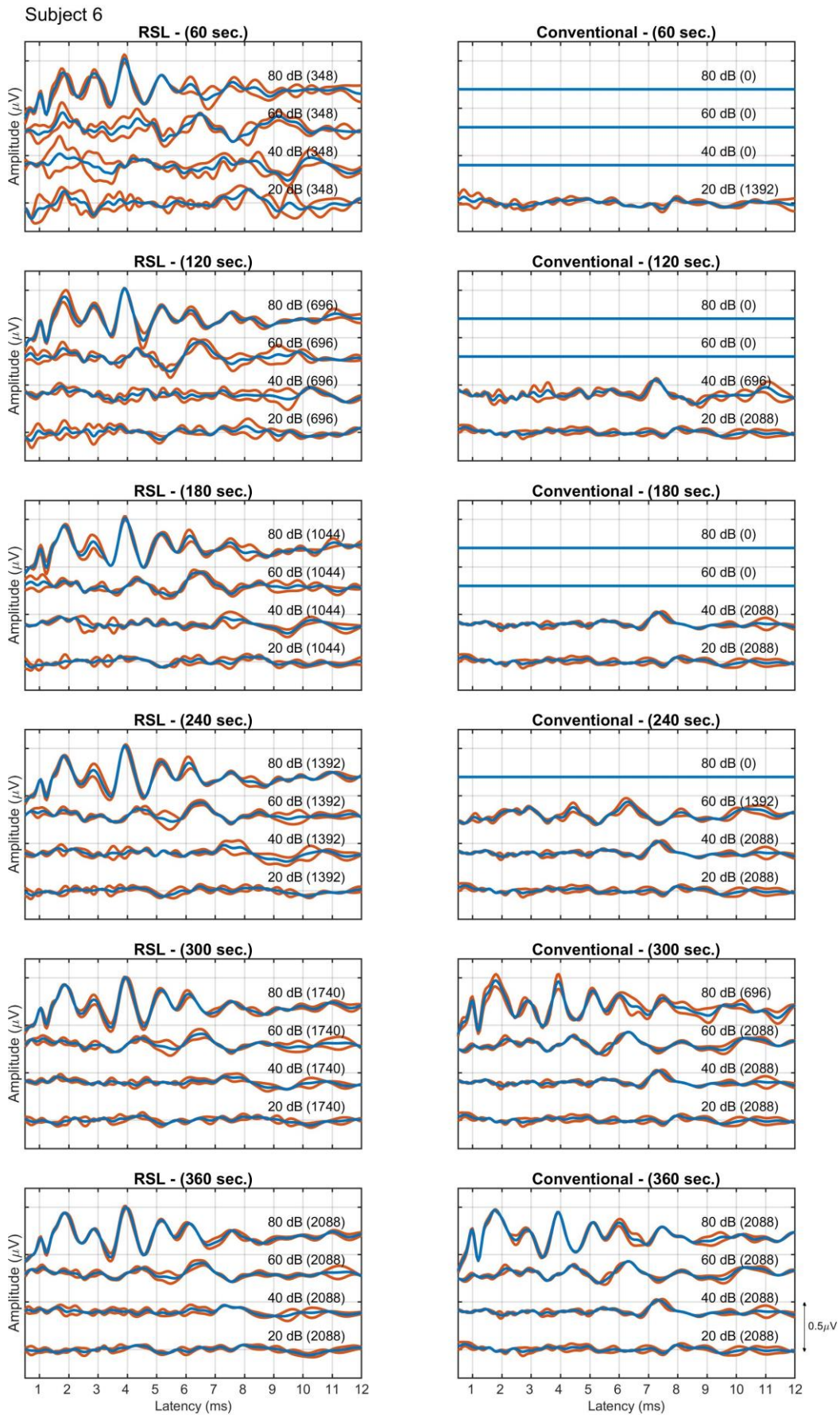


Figura A.4.17. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 6.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

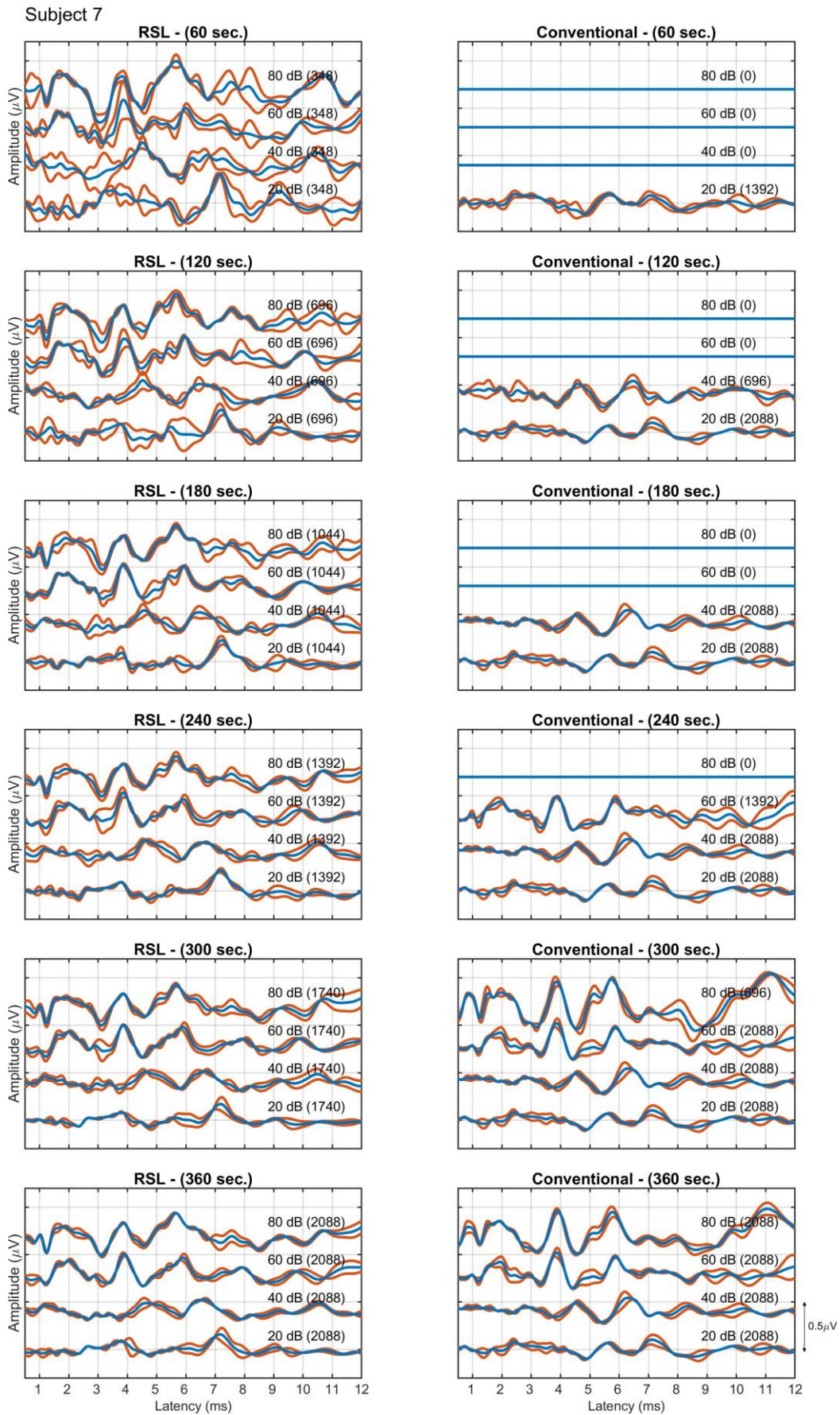


Figura A.4.18. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 7.

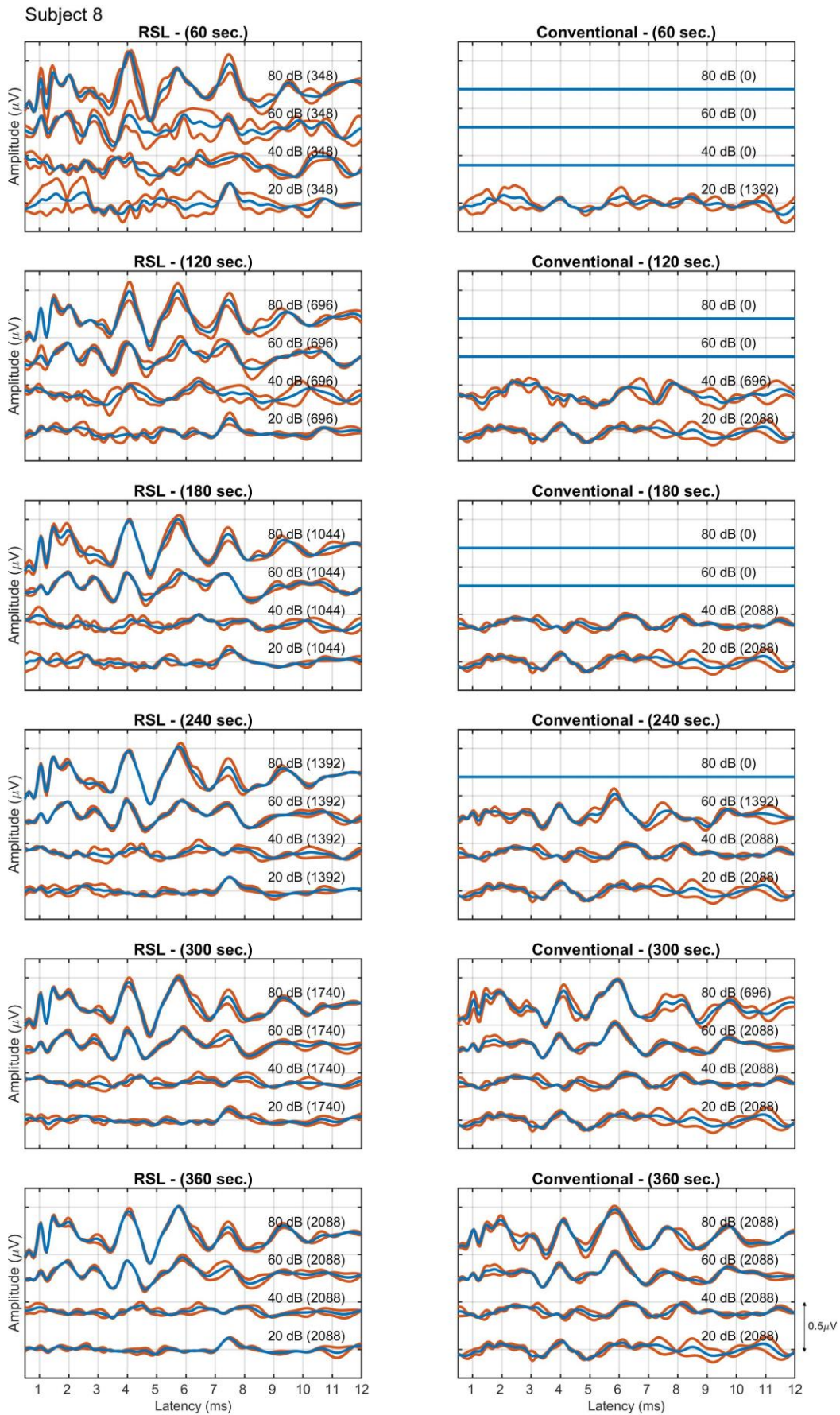


Figura A.4.19. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 8.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

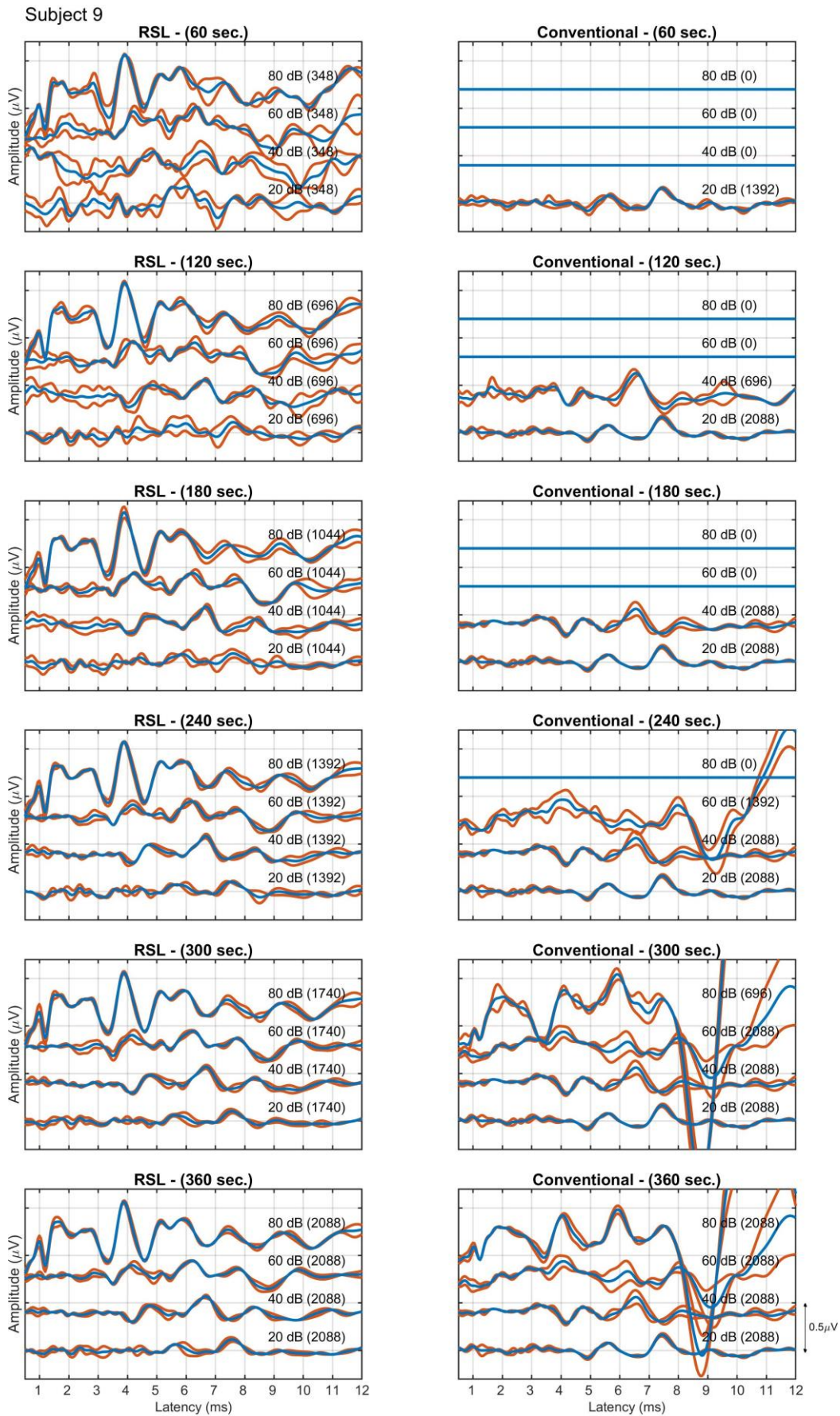


Figura A.4.20. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 9.

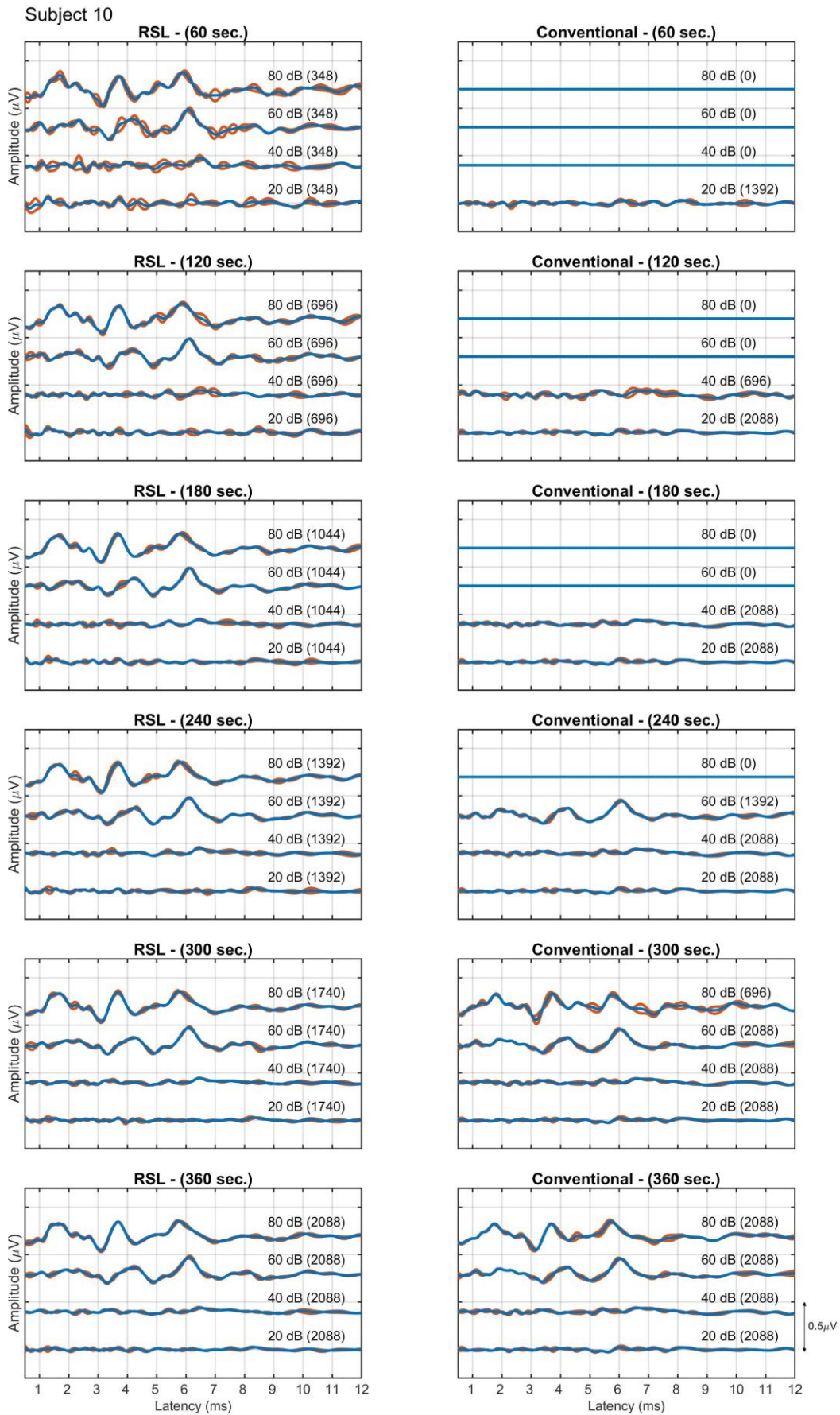


Figura A.4.21. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 10.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

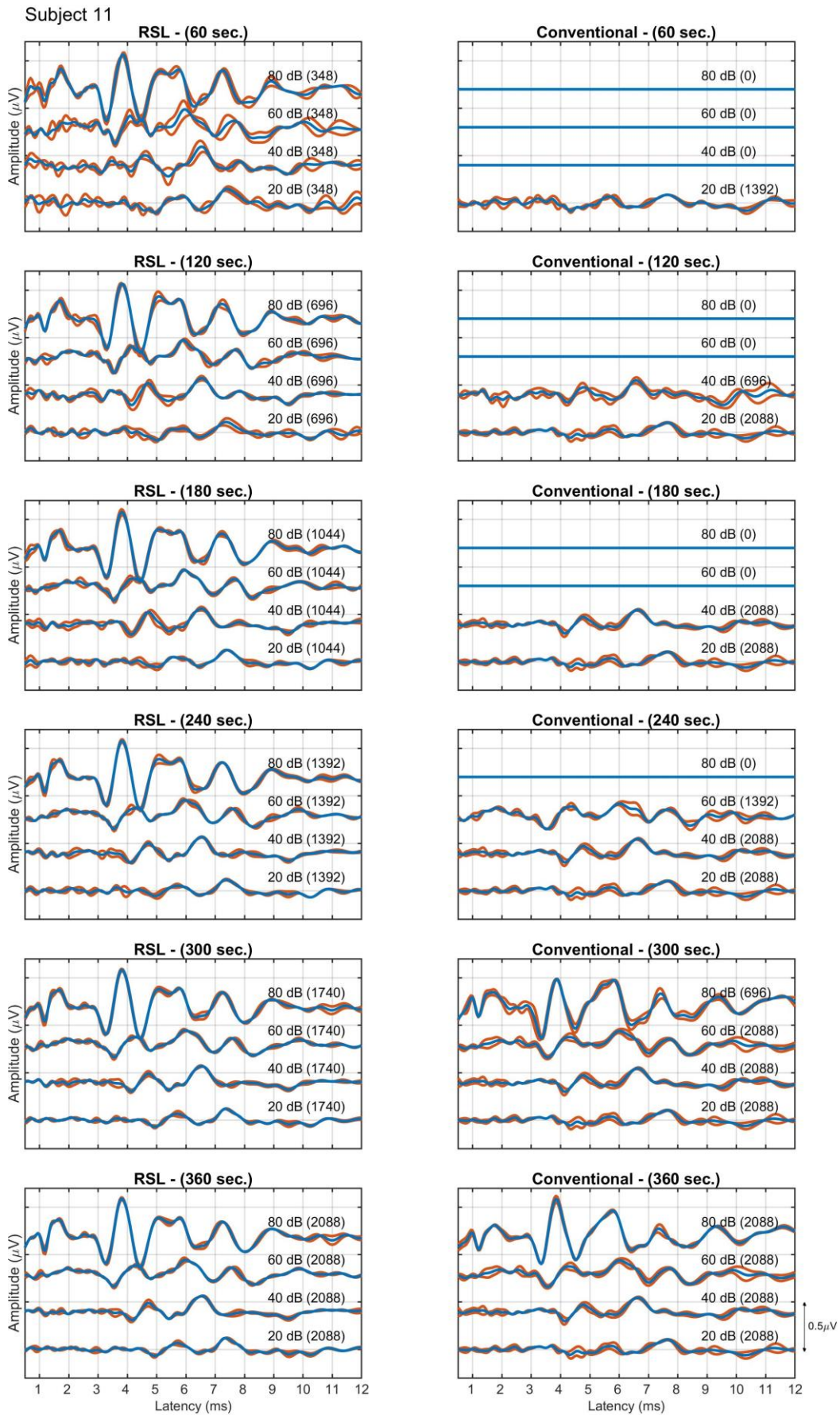


Figura A.4.22. Secuencia de video recreando el registro de PEATC con el método de RSL y el método convencional con niveles ascendentes de estimulación. Sujeto 11.

Apéndice B

Se incluyen las imágenes de registro de cada sujeto en condiciones de cambio de ITD y control.

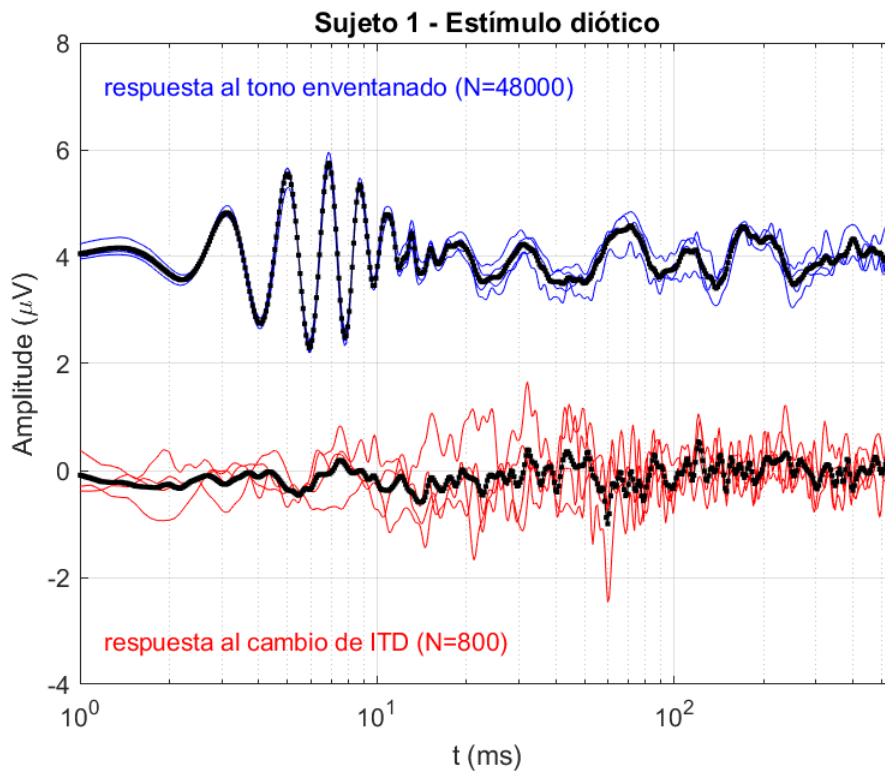


Figura B.1. Registro con estímulo diótico en sujeto 1 (control).

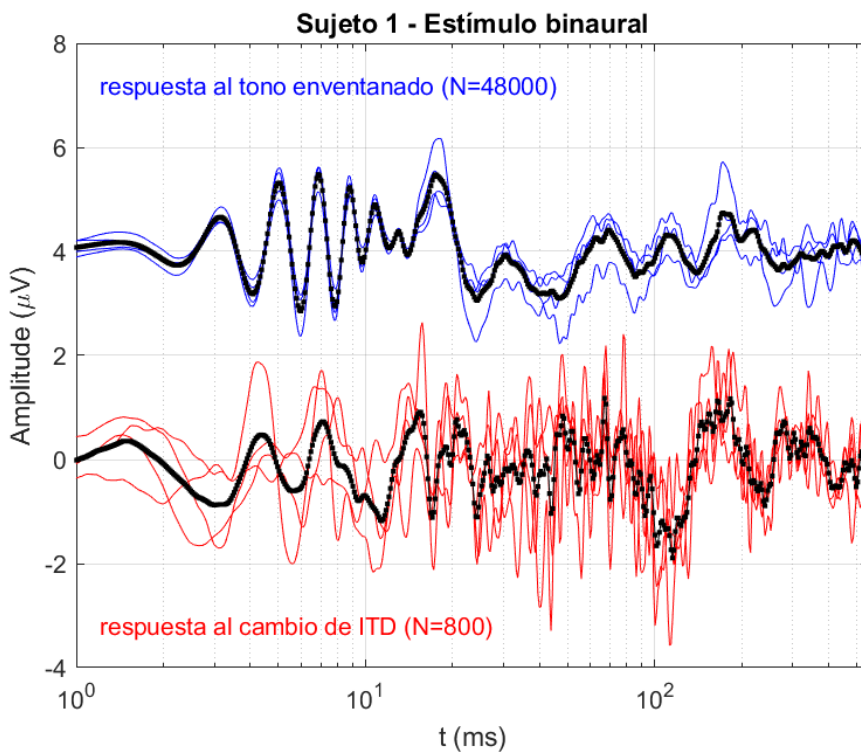


Figura B.2. Registro con estímulo binaural en sujeto 1 (cambio de ITD).

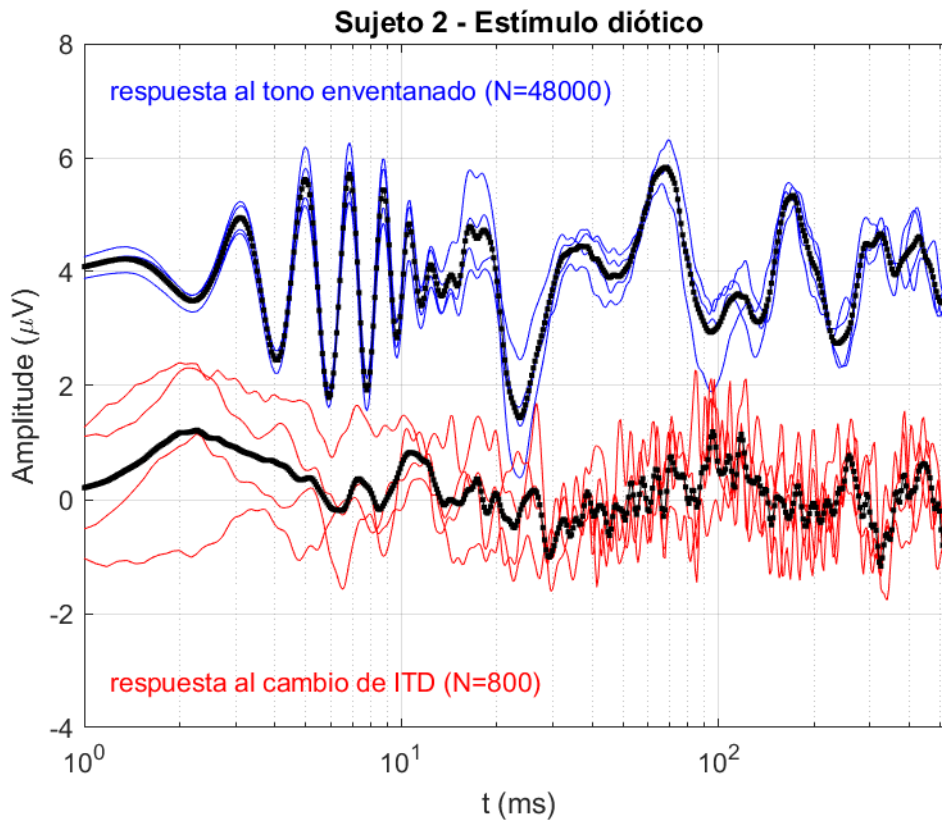


Figura B.3. Registro con estímulo diótico en sujeto 2 (control).

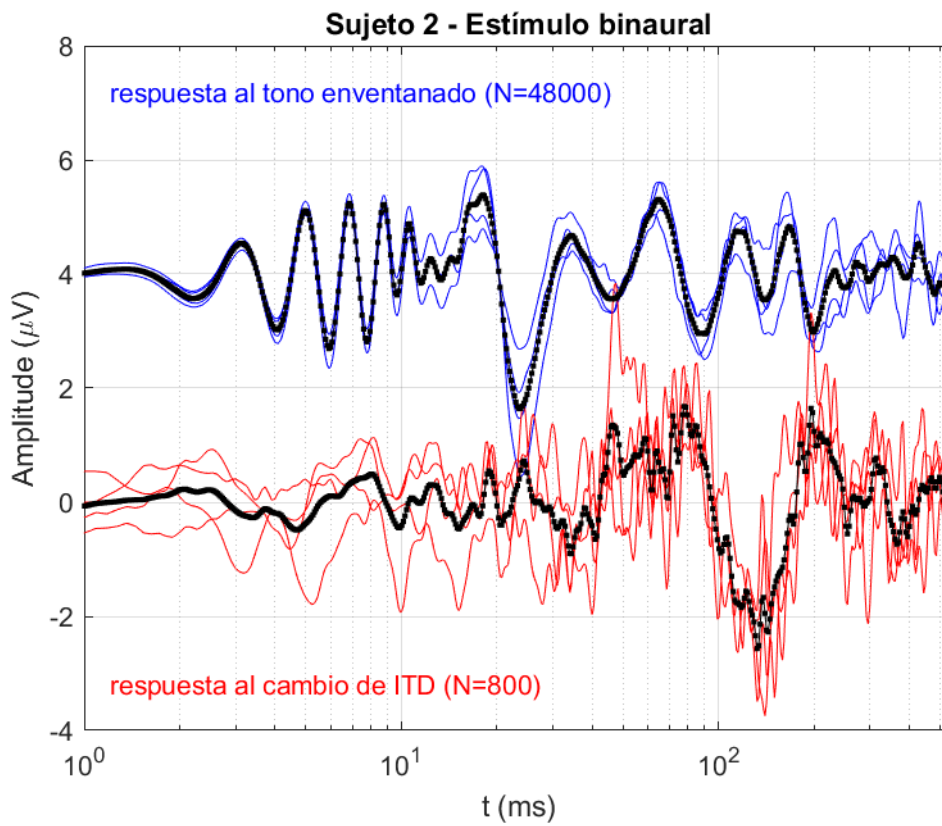


Figura B.4. Registro con estímulo binaural en sujeto 2 (cambio de ITD).

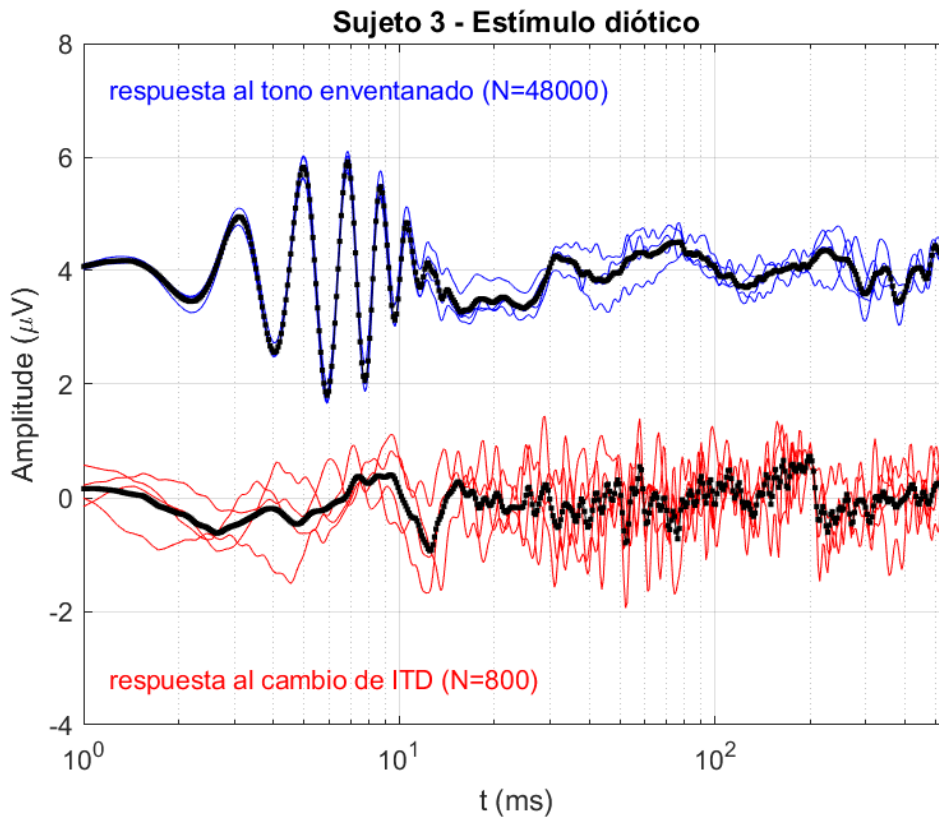


Figura B.5. Registro con estímulo diótico en sujeto 3 (control).

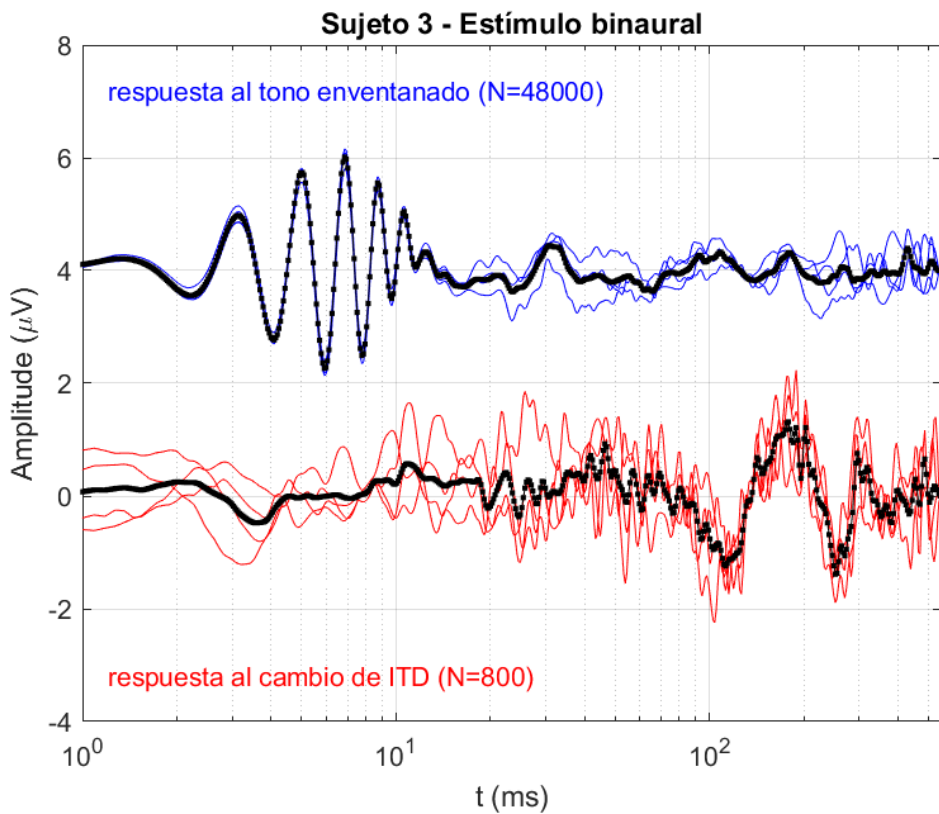


Figura B.6. Registro con estímulo binaural en sujeto 3 (cambio de ITD).

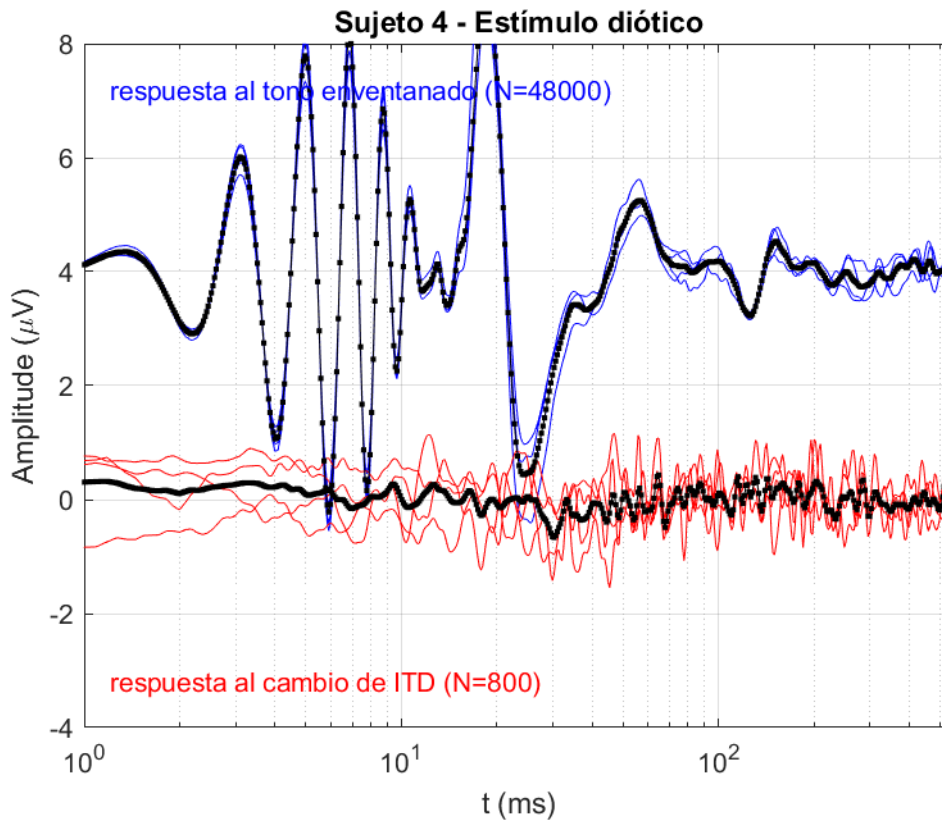


Figura B.7. Registro con estímulo diótico en sujeto 4 (control).

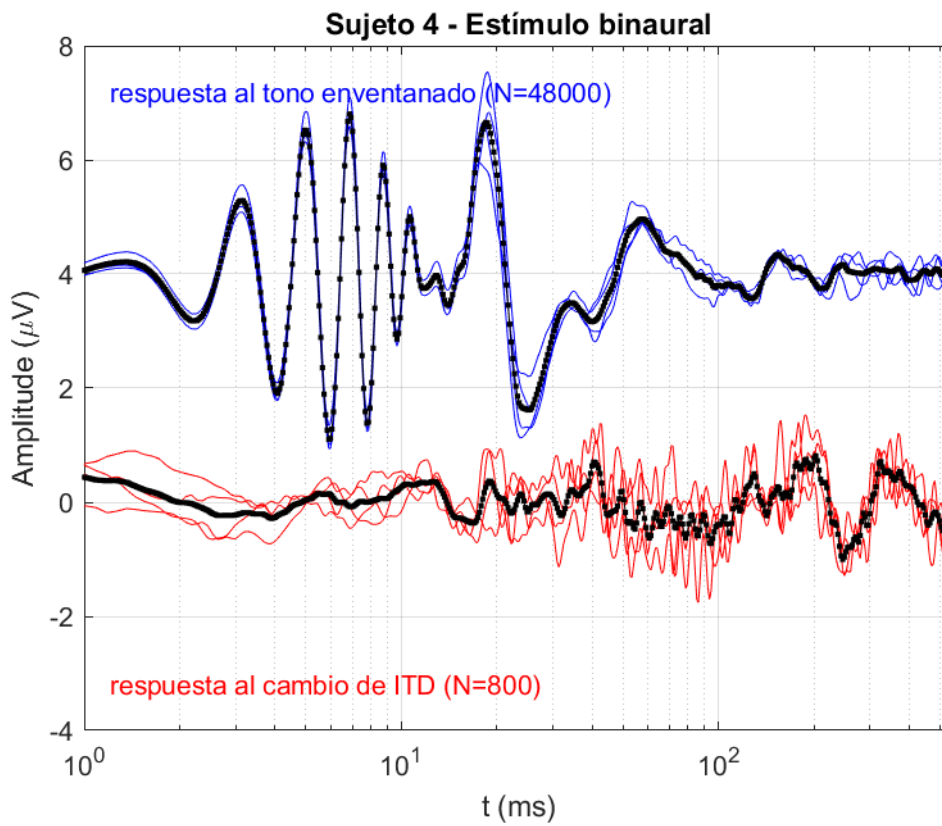


Figura B.8. Registro con estímulo binaural en sujeto 4 (cambio de ITD).

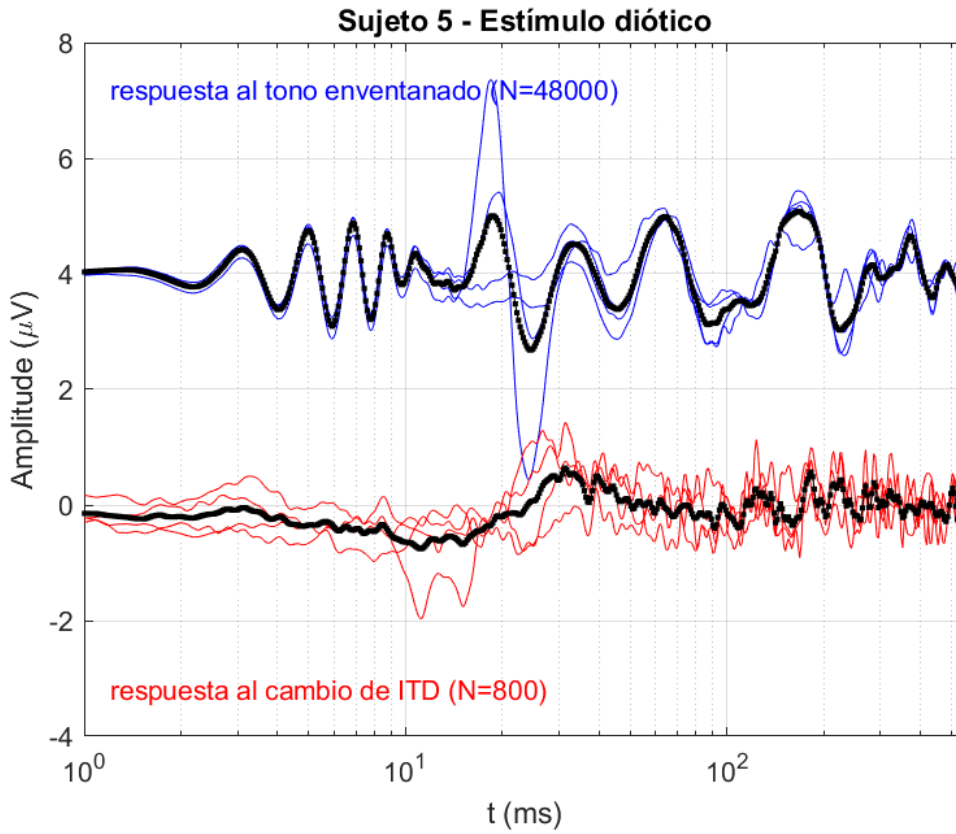


Figura B.9. Registro con estímulo diótico en sujeto 5 (control).

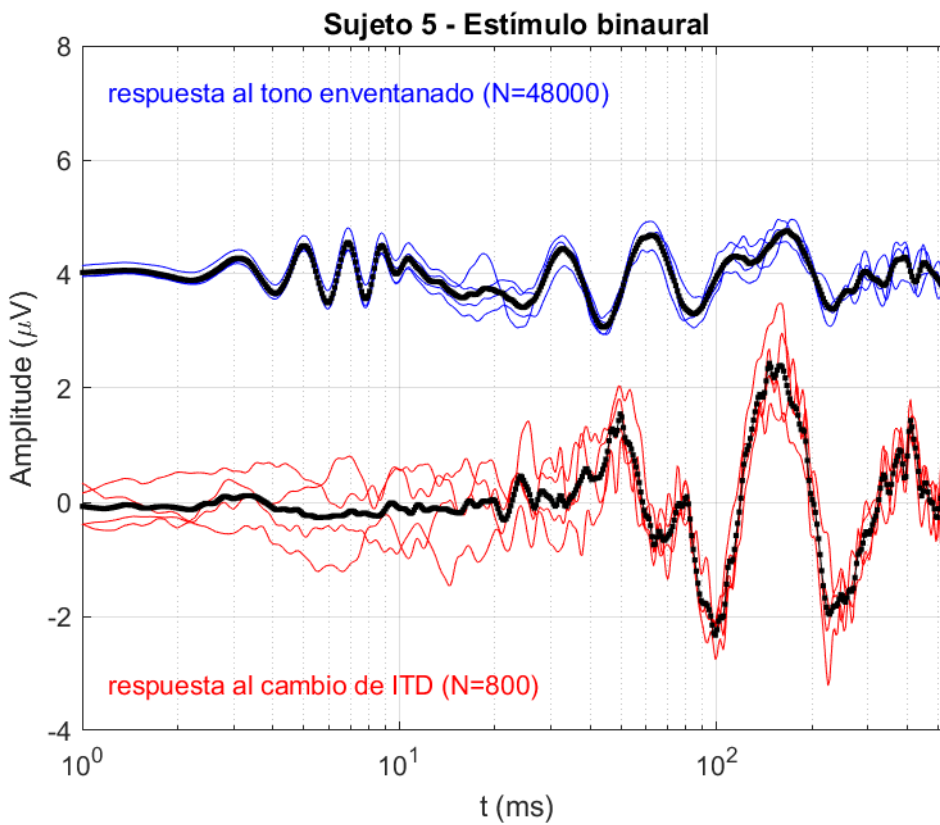


Figura B.10. Registro con estímulo binaural en sujeto 5 (cambio de ITD).

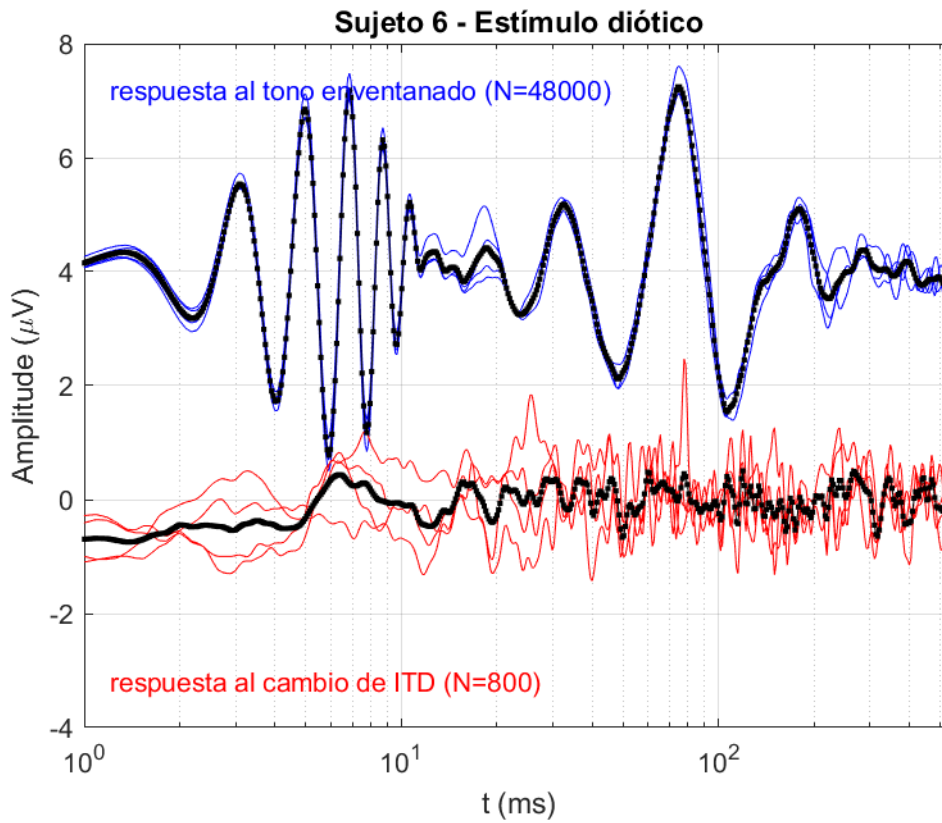


Figura B.11. Registro con estímulo diótico en sujeto 6 (control).

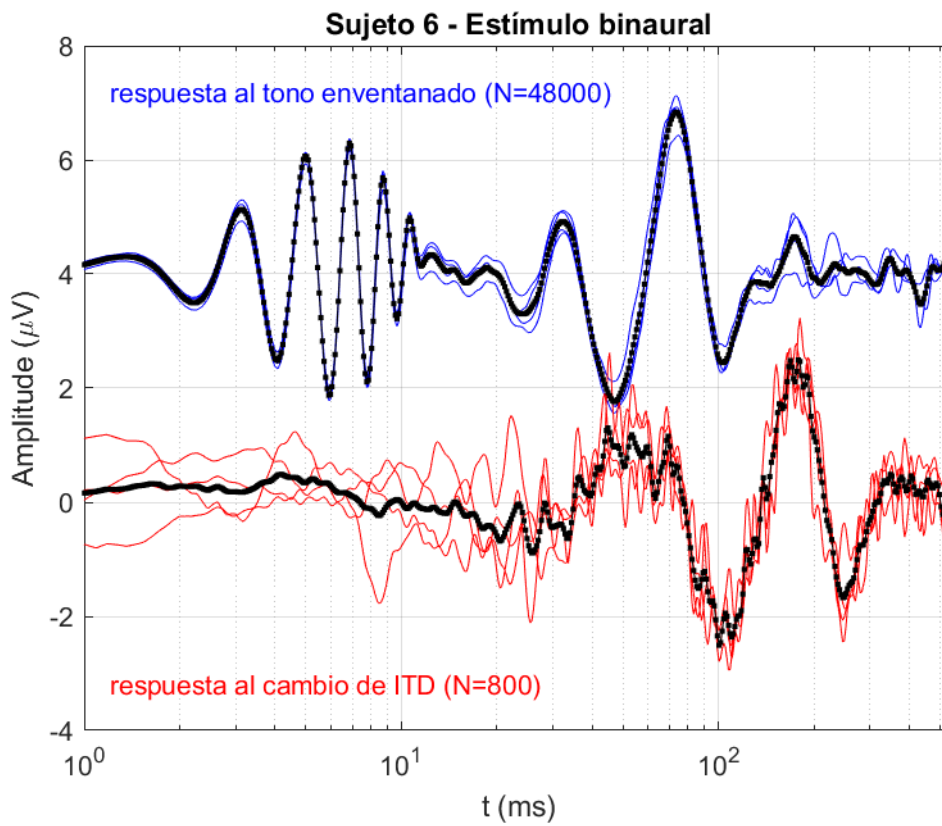


Figura B.12. Registro con estímulo binaural en sujeto 6 (cambio de ITD).

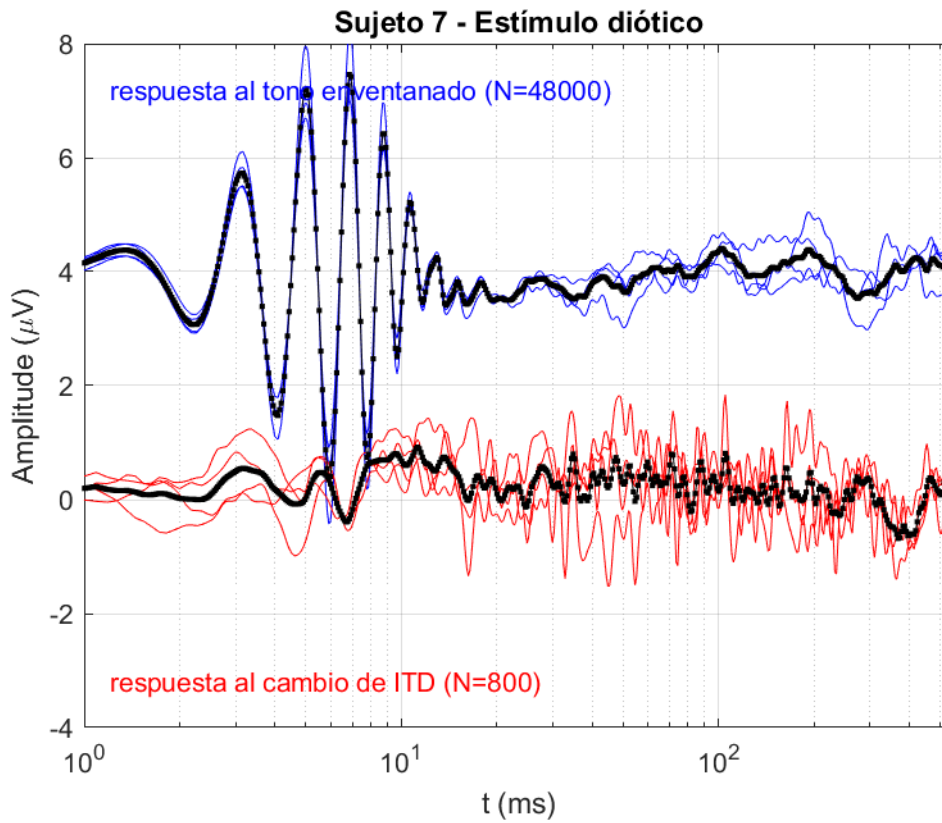


Figura B.13. Registro con estímulo diótico en sujeto 7 (control).

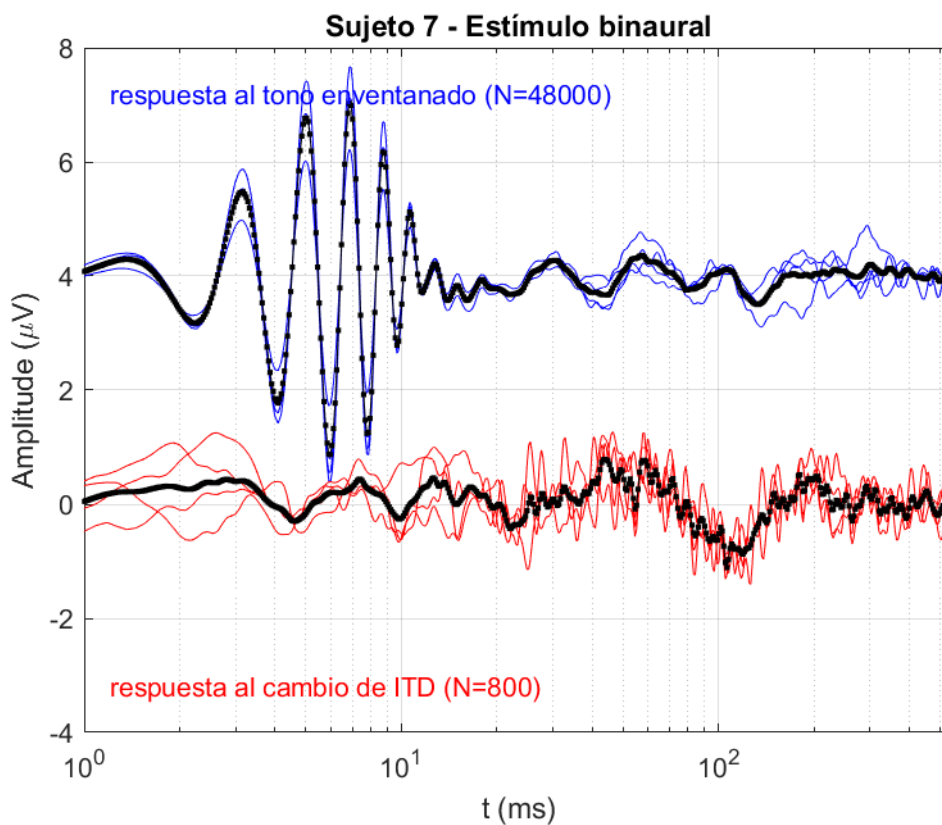


Figura B.14. Registro con estímulo binaural en sujeto 7 (cambio de ITD).

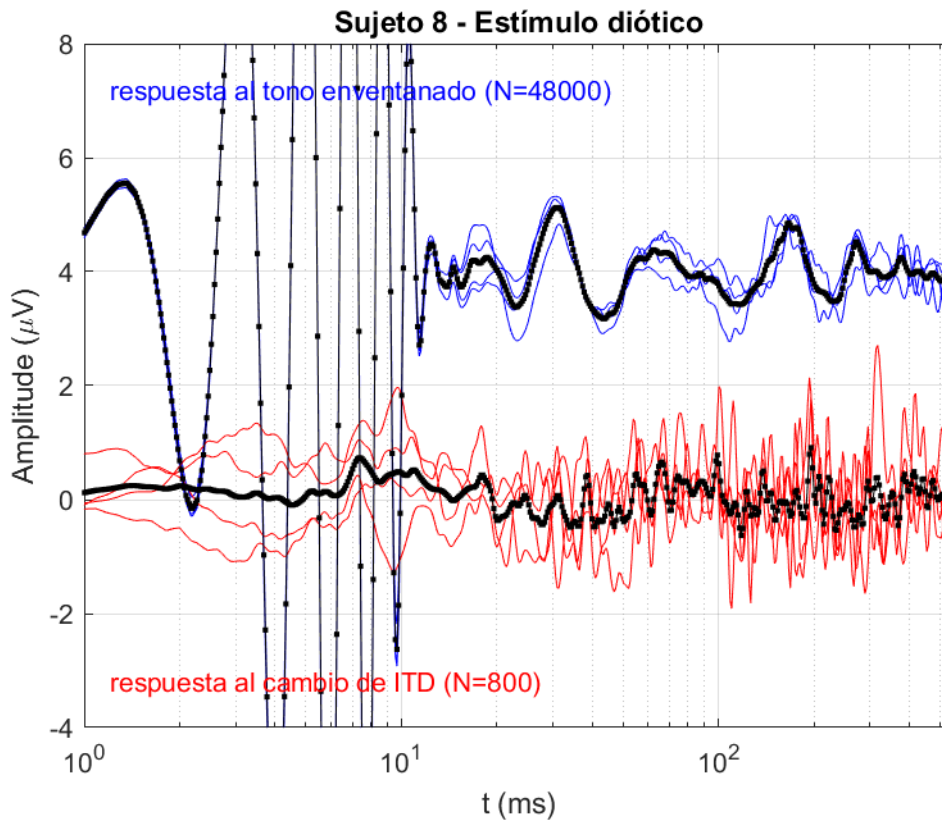


Figura B.15. Registro con estímulo diótico en sujeto 8 (control).

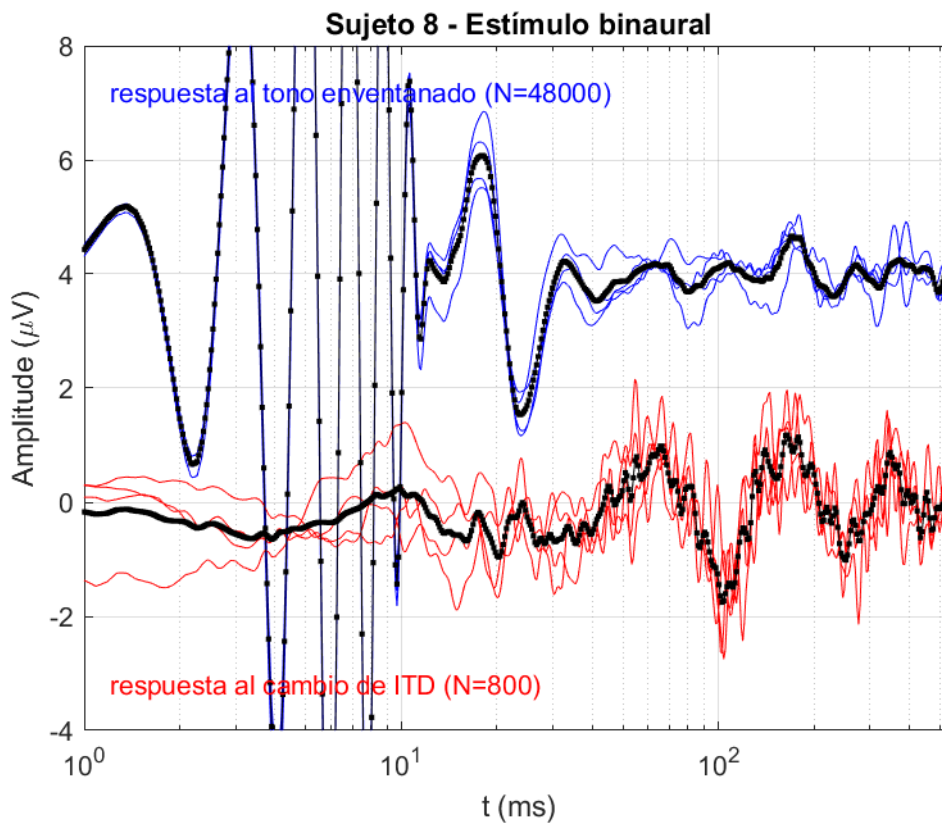


Figura B.16. Registro con estímulo binaural en sujeto 8 (cambio de ITD).

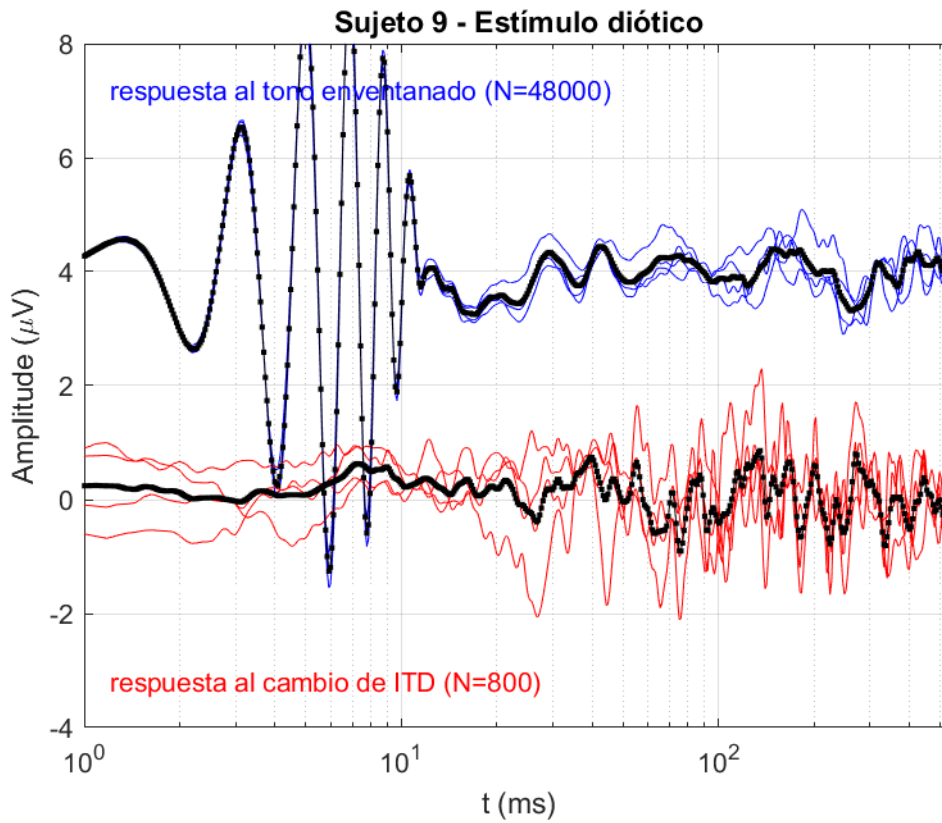


Figura B.17. Registro con estímulo diótico en sujeto 9 (control).

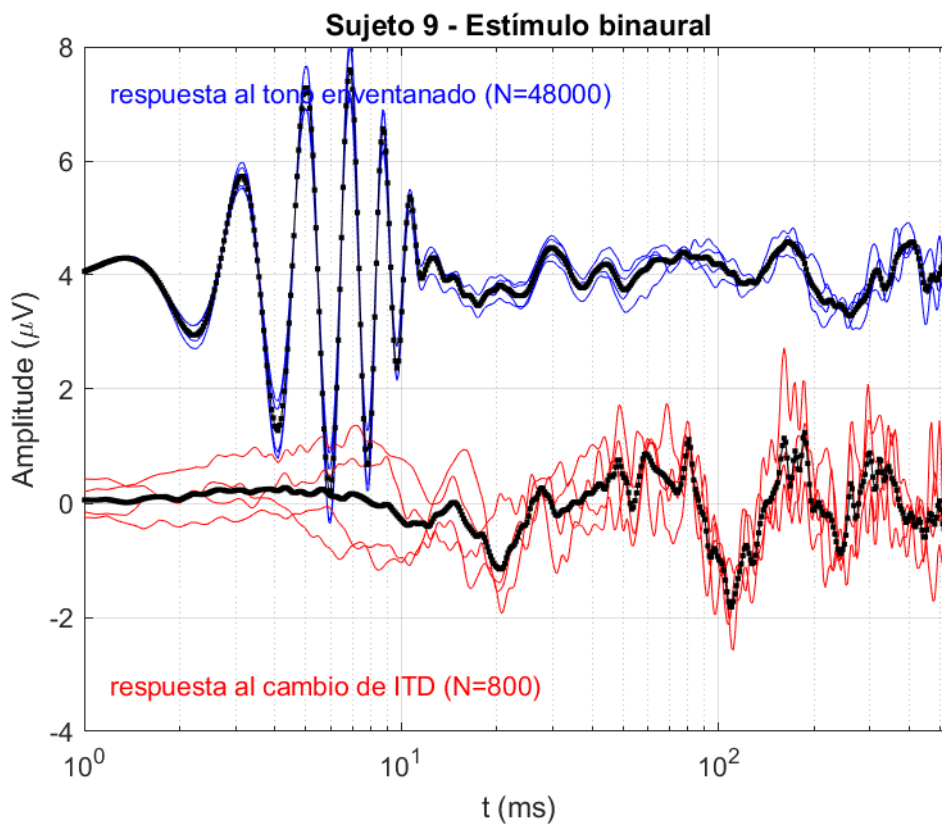


Figura B.18. Registro con estímulo binaural en sujeto 9 (cambio de ITD).

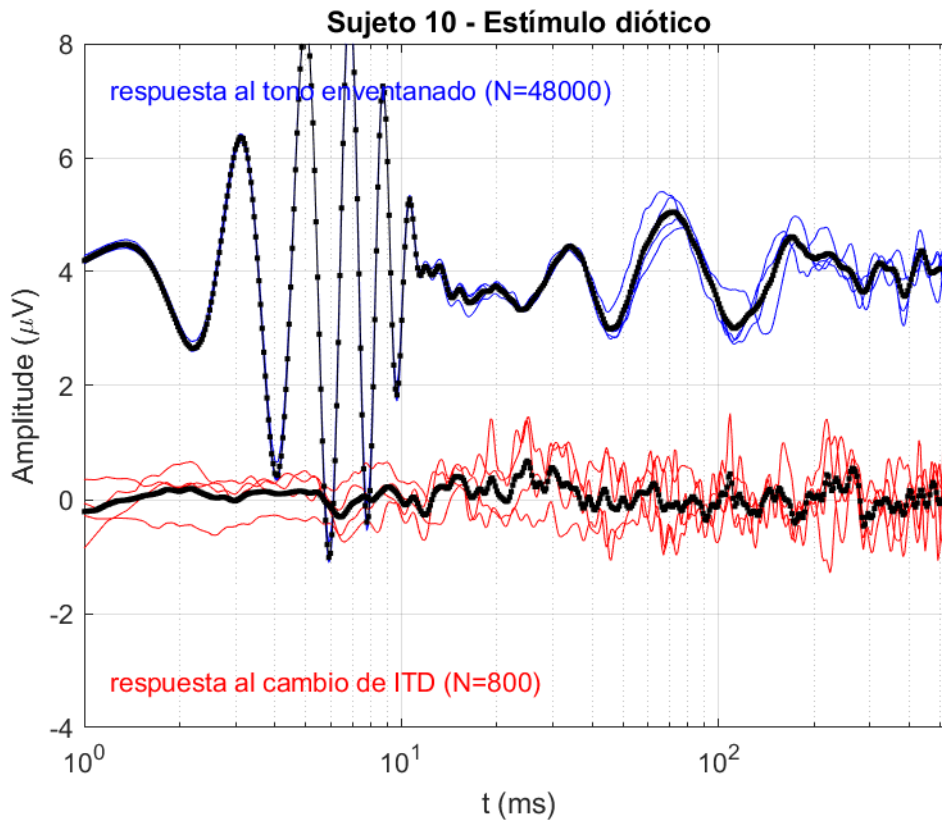


Figura B.19. Registro con estímulo diótico en sujeto 10 (control).

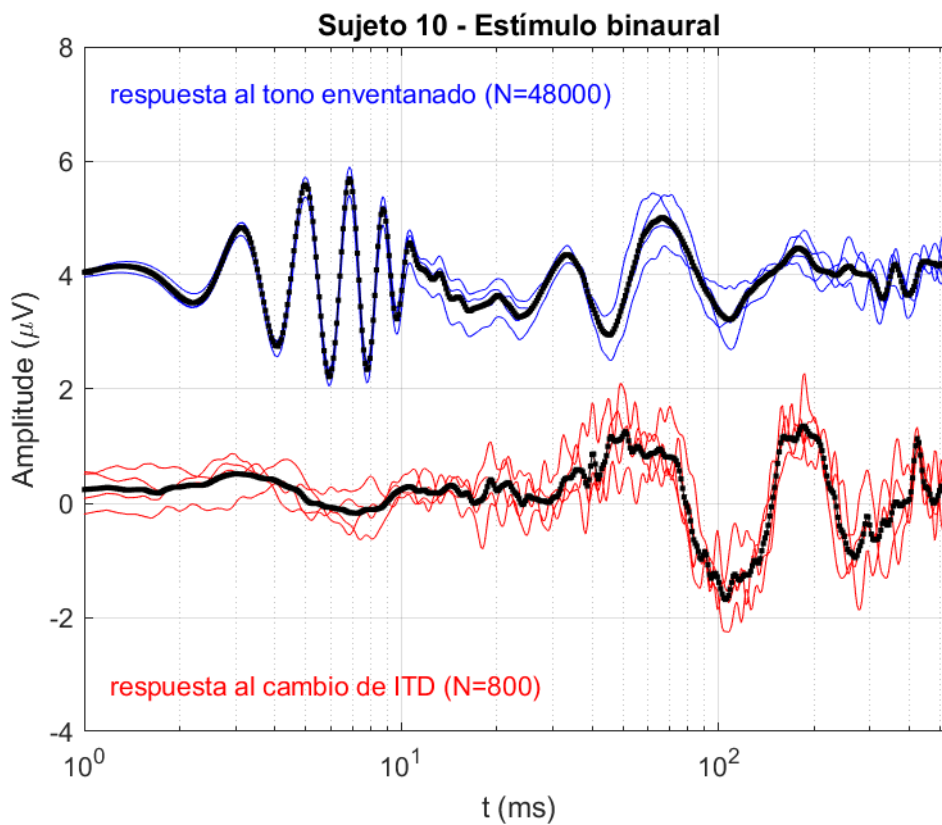


Figura B.20. Registro con estímulo binaural en sujeto 10 (cambio de ITD).

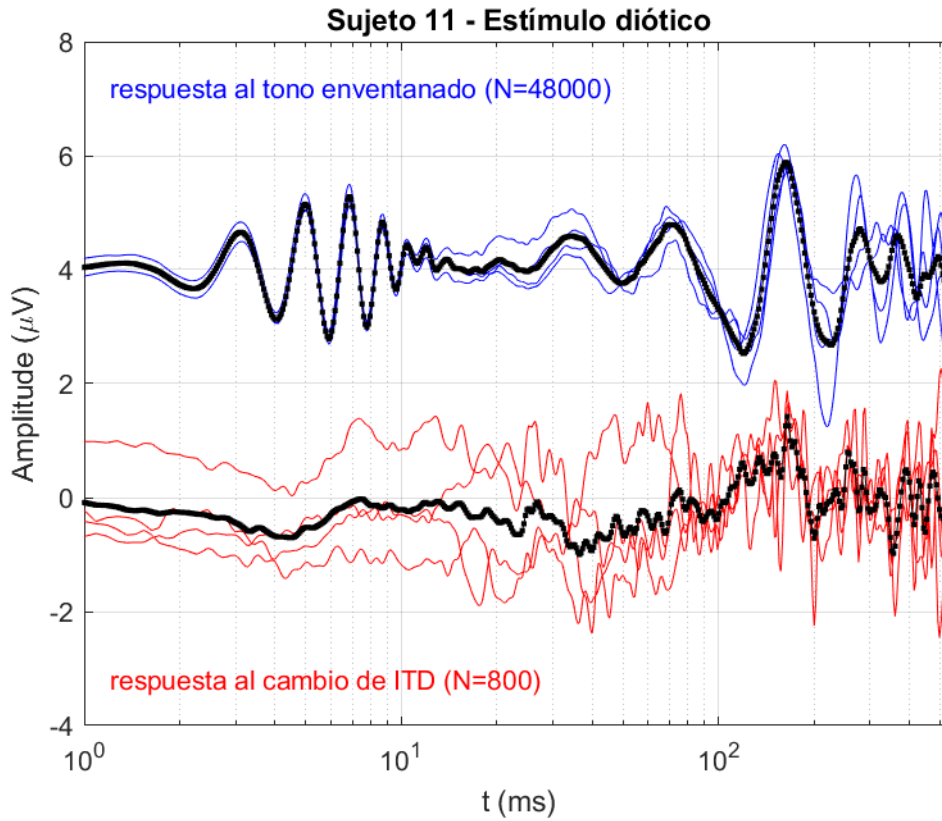


Figura B.21. Registro con estímulo diótico en sujeto 11 (control).

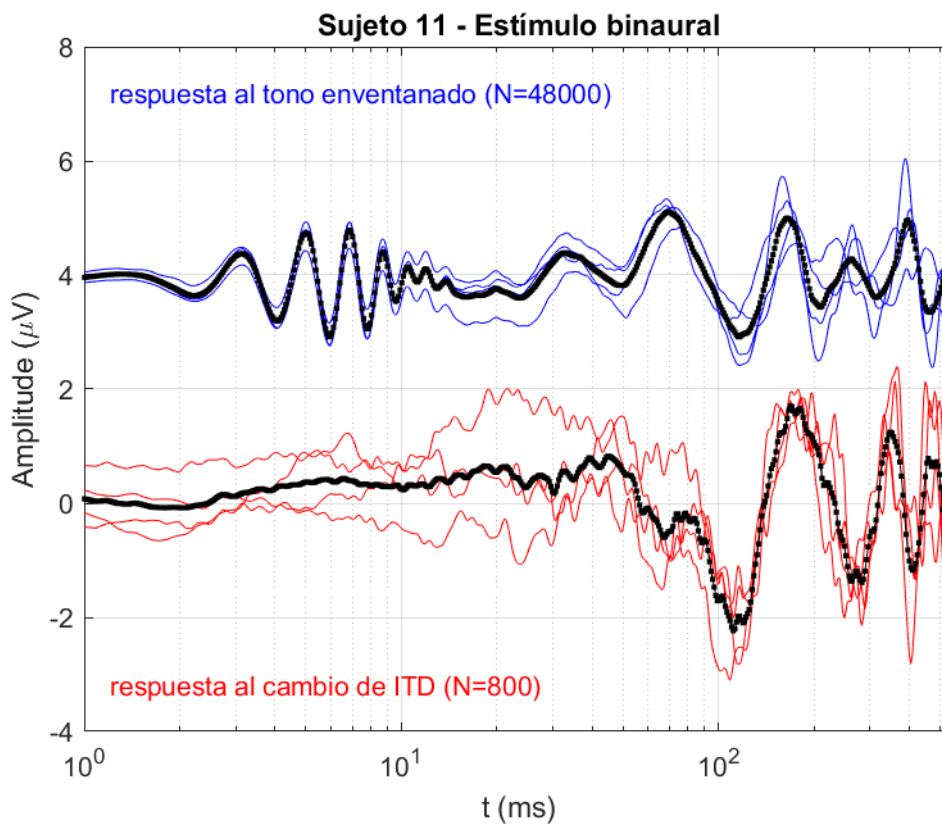


Figura B.22. Registro con estímulo binaural en sujeto 11 (cambio de ITD).

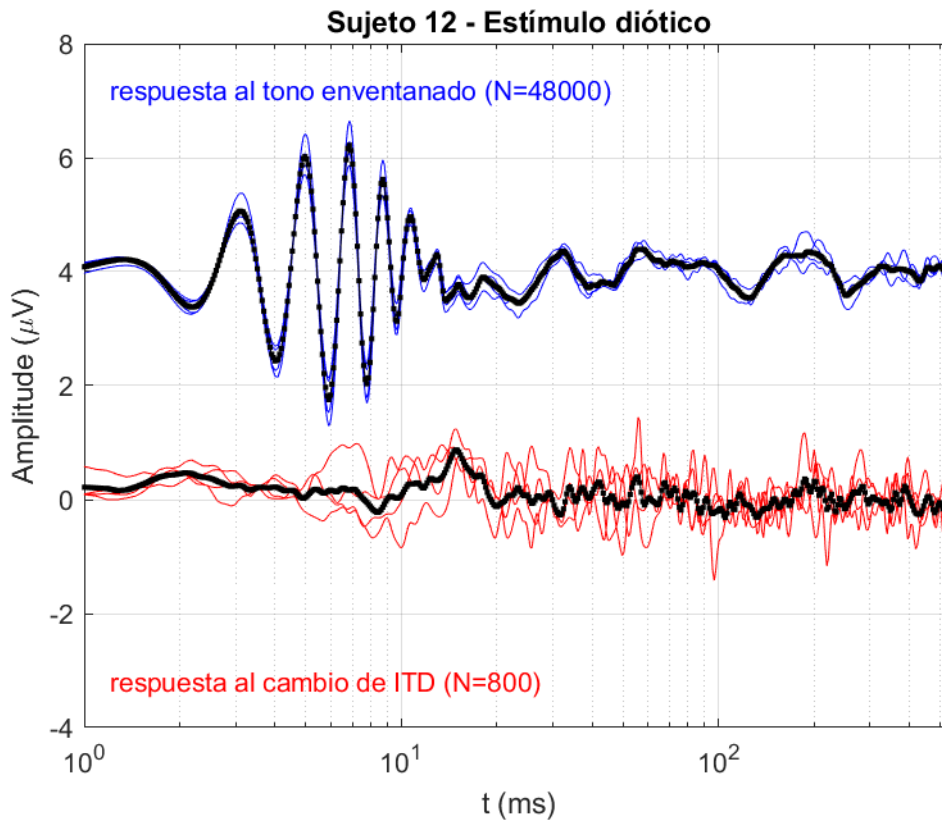


Figura B.23. Registro con estímulo diótico en sujeto 12 (control).

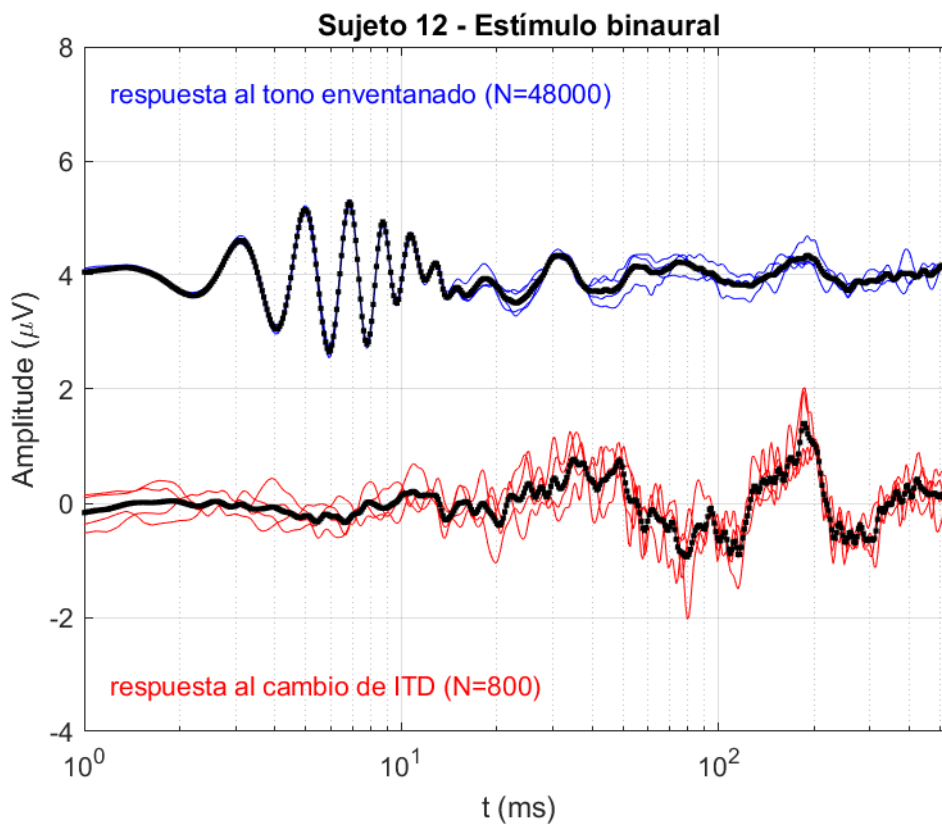


Figura B.24. Registro con estímulo binaural en sujeto 12 (cambio de ITD).

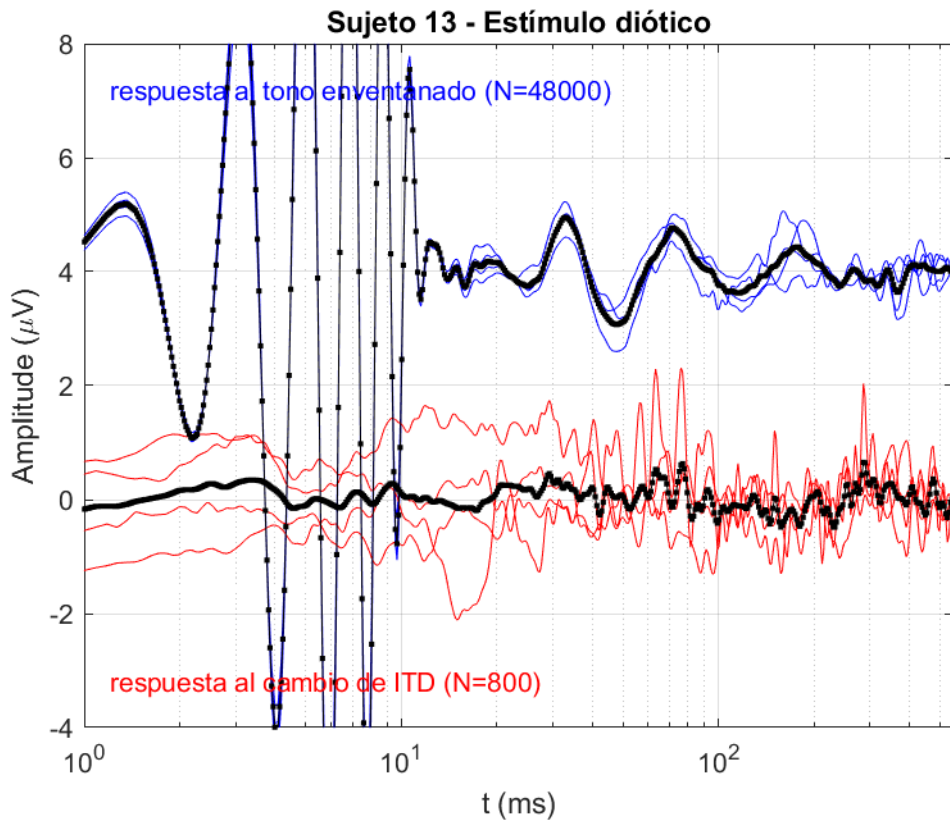


Figura B.25. Registro con estímulo diótico en sujeto 13 (control).

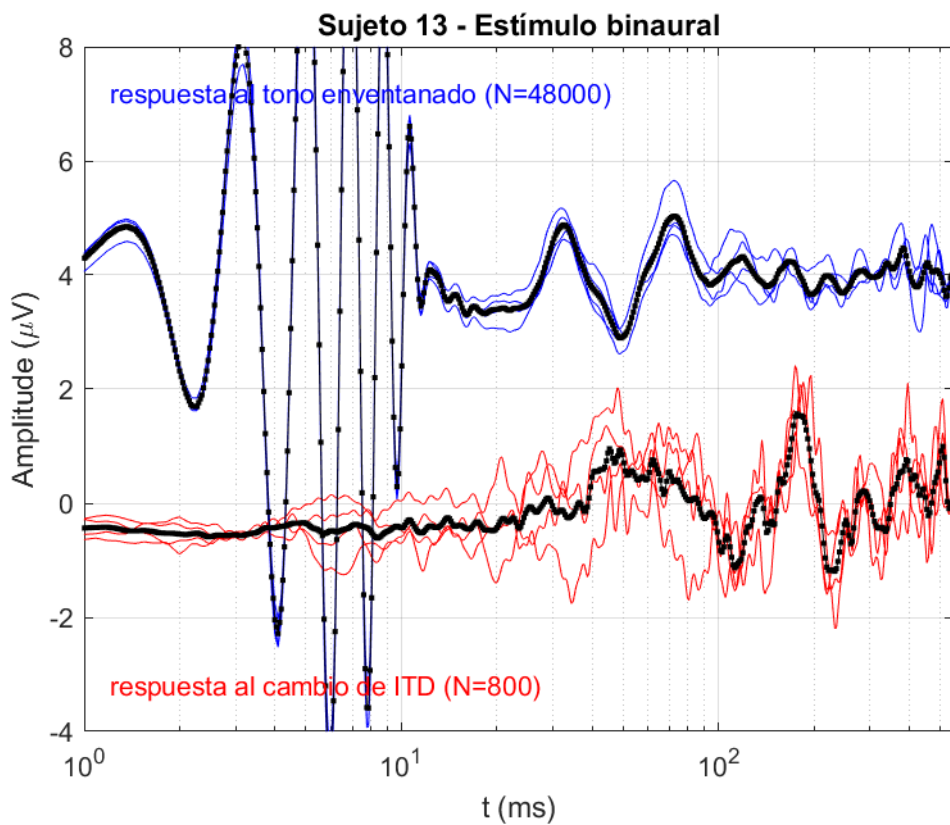


Figura B.26. Registro con estímulo binaural en sujeto 13 (cambio de ITD).

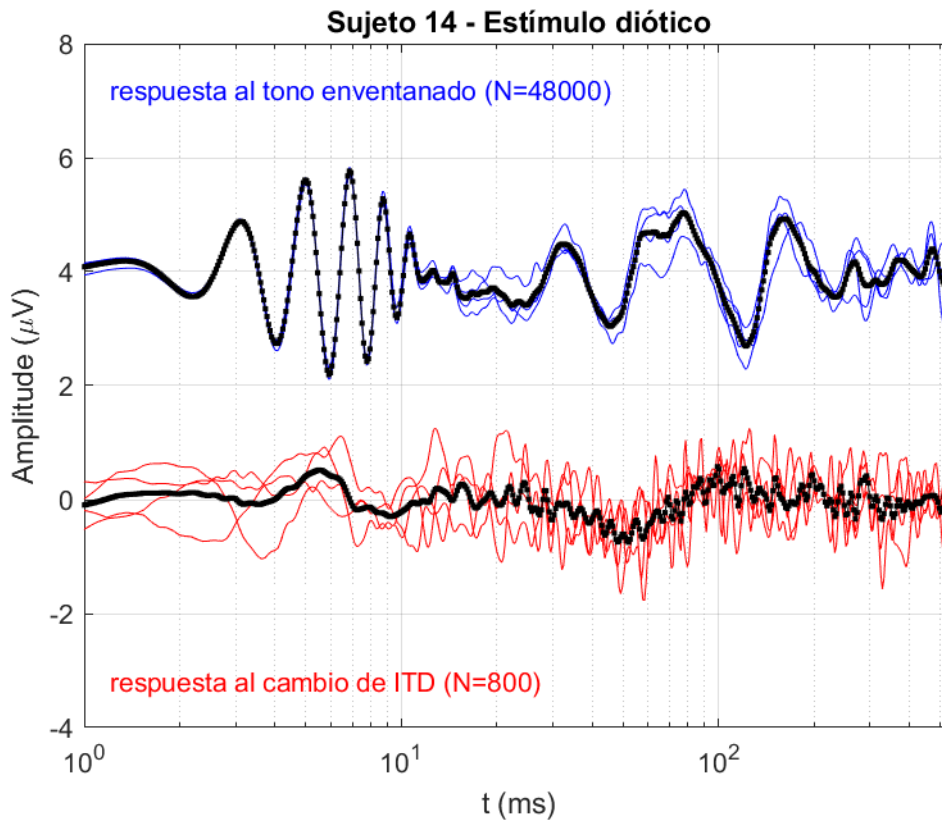


Figura B.27. Registro con estímulo diótico en sujeto 14 (control).

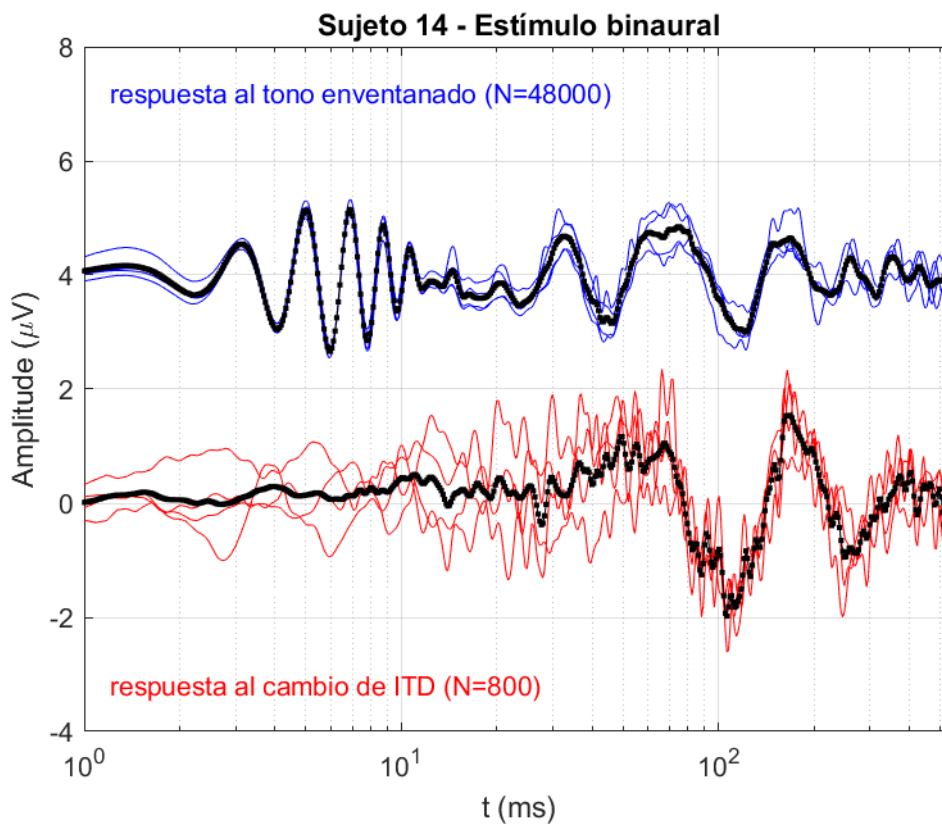


Figura B.28. Registro con estímulo binaural en sujeto 14 (cambio de ITD).

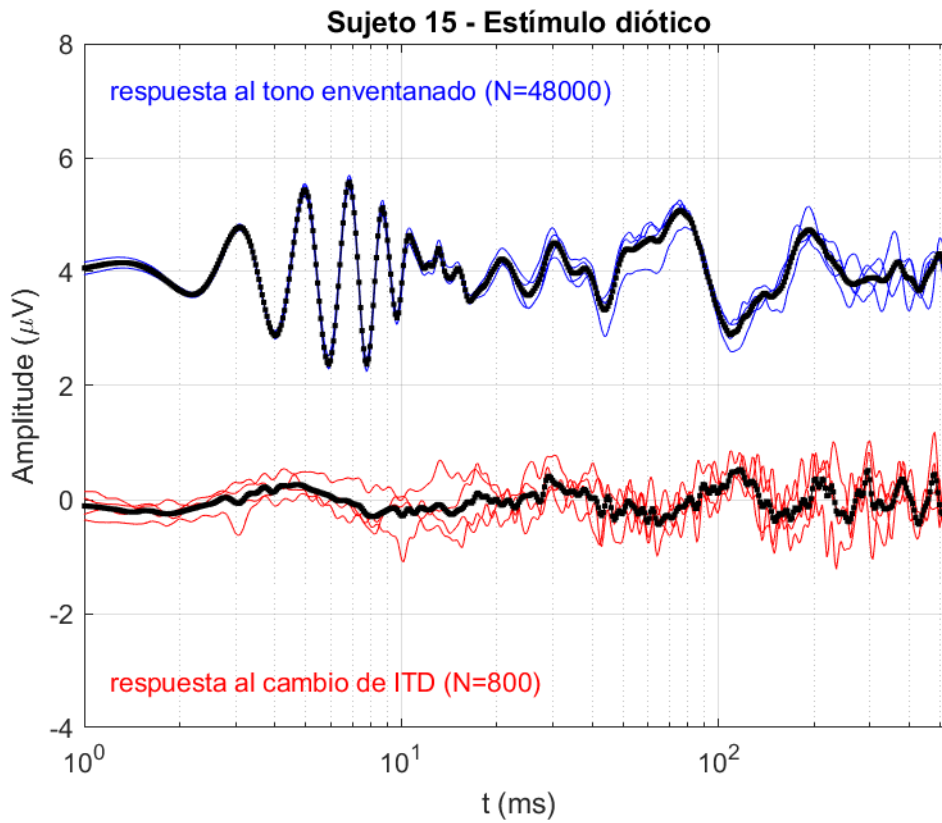


Figura B.29. Registro con estímulo diótico en sujeto 15 (control).

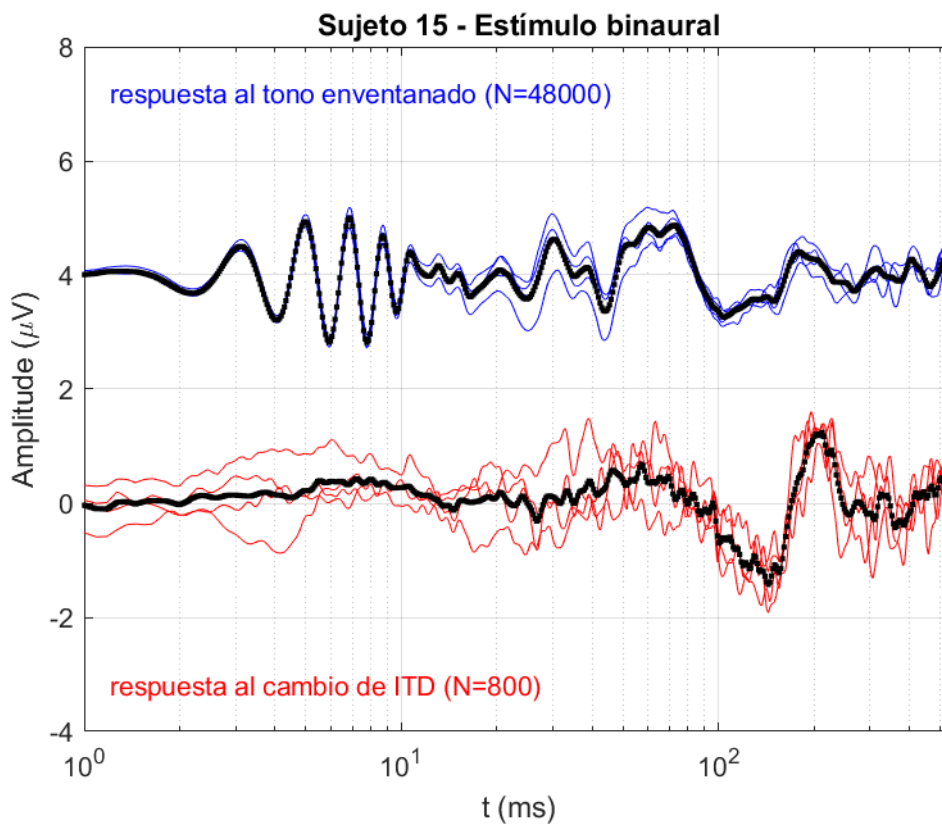


Figura B.30. Registro con estímulo binaural en sujeto 15 (cambio de ITD).

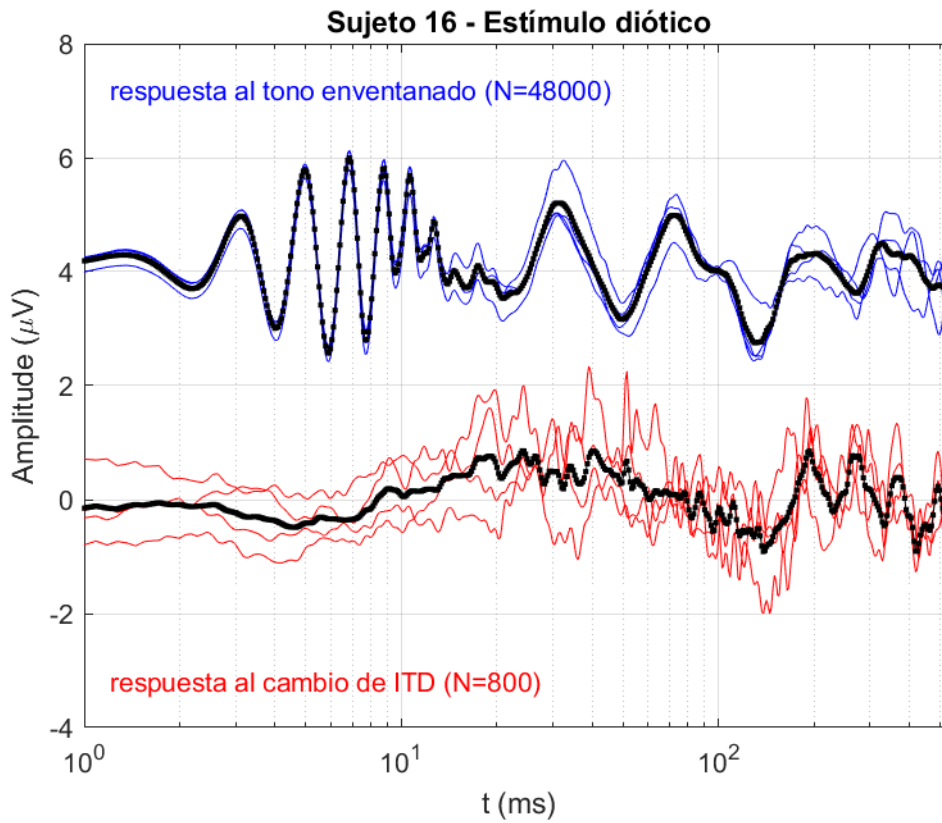


Figura B.31. Registro con estímulo diótico en sujeto 16 (control).

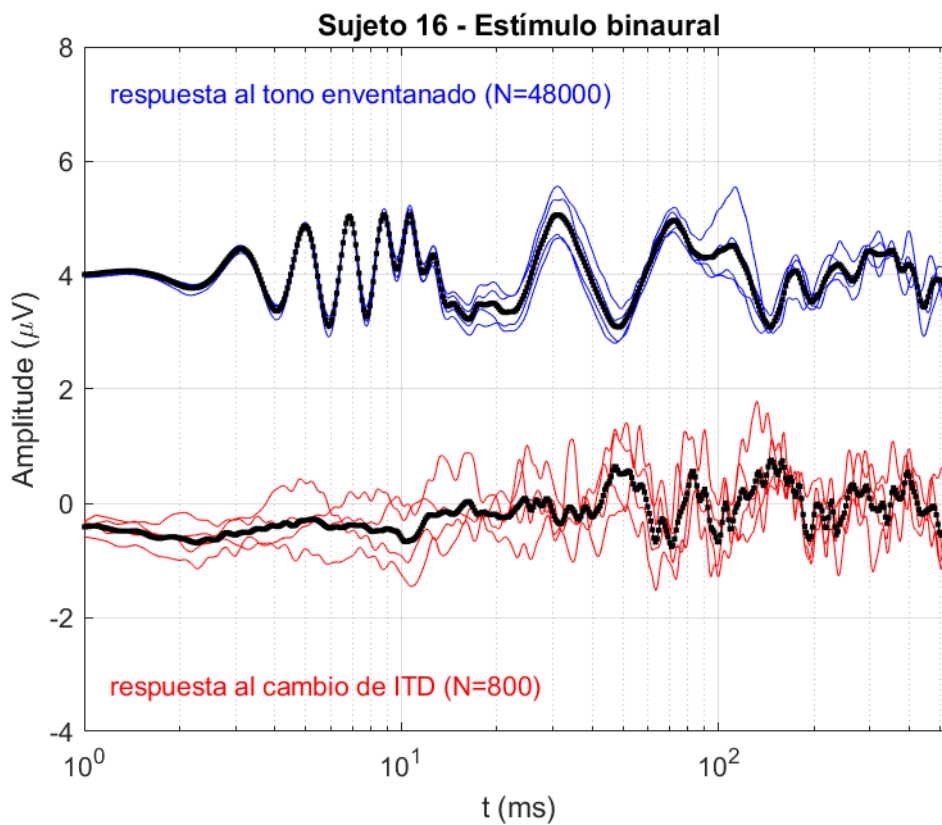


Figura B.32. Registro con estímulo binaural en sujeto 16 (cambio de ITD).

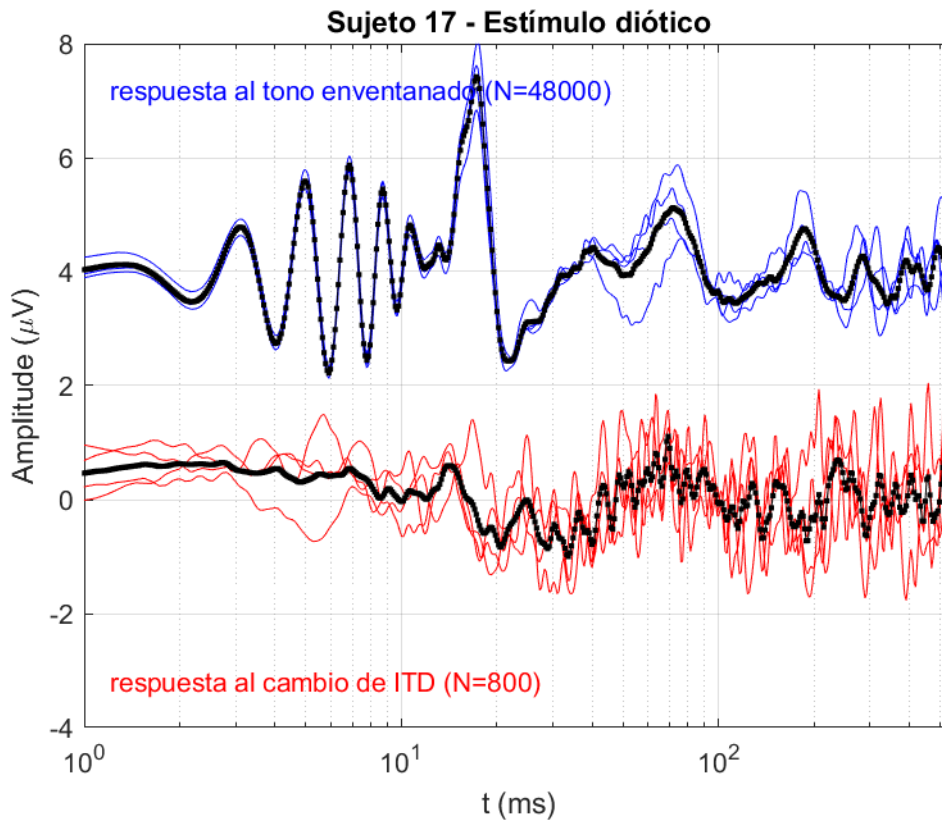


Figura B.33. Registro con estímulo diótico en sujeto 17 (control).

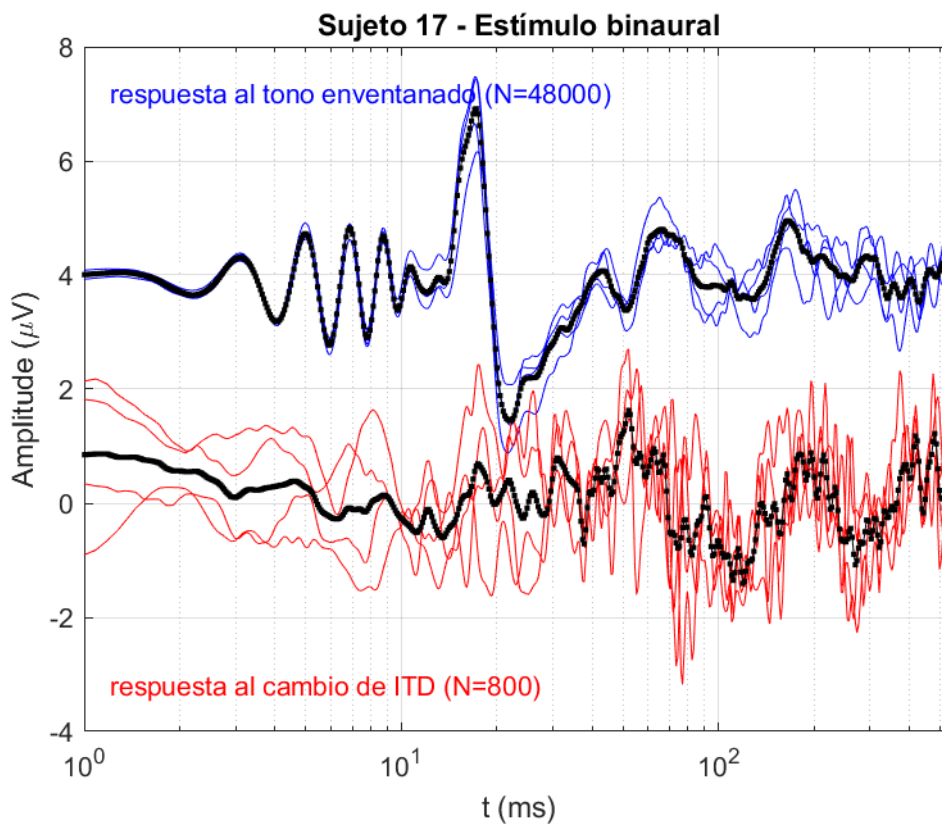


Figura B.34. Registro con estímulo binaural en sujeto 17 (cambio de ITD).

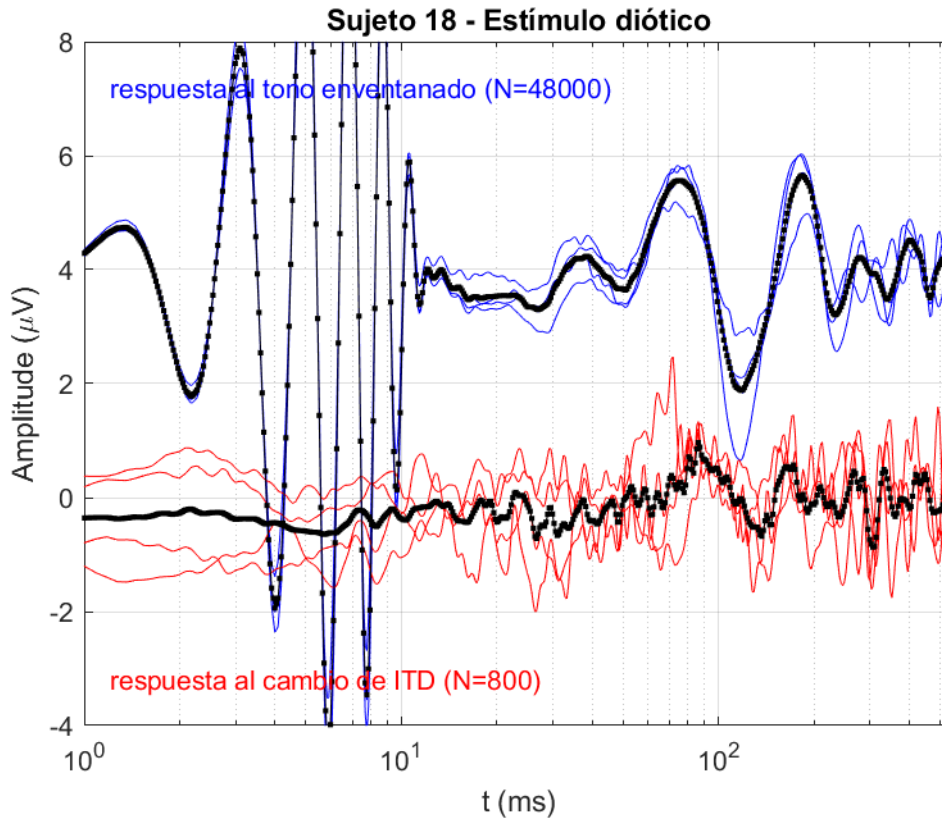


Figura B.35. Registro con estímulo diótico en sujeto 18 (control).

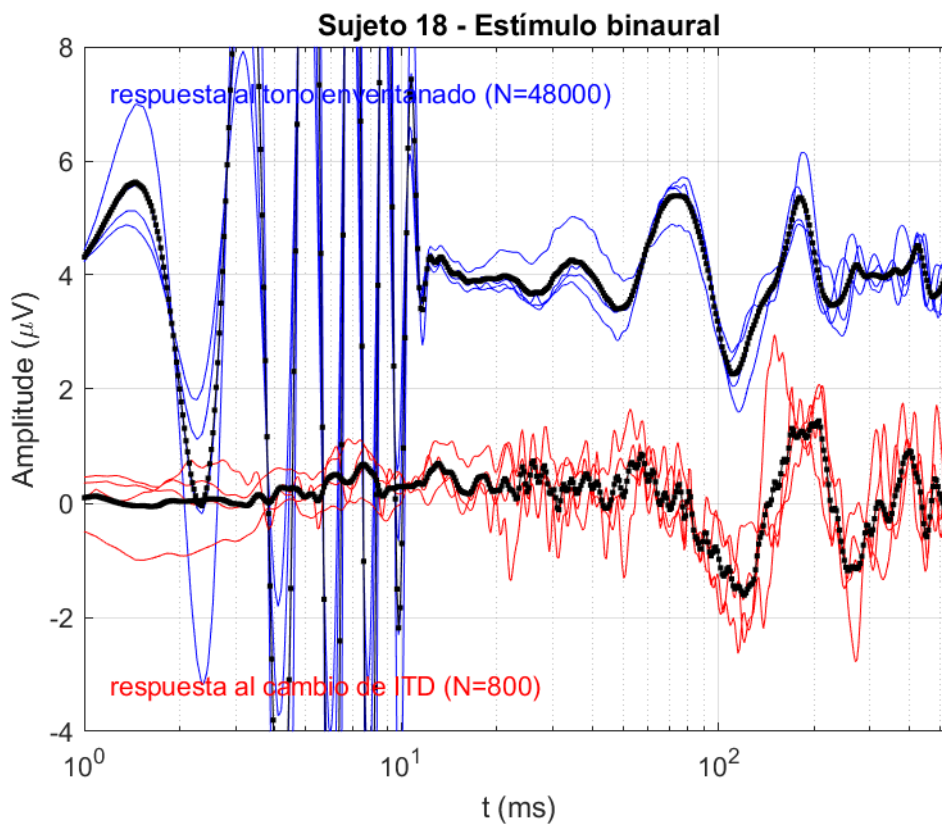


Figura B.36. Registro con estímulo binaural en sujeto 18 (cambio de ITD).

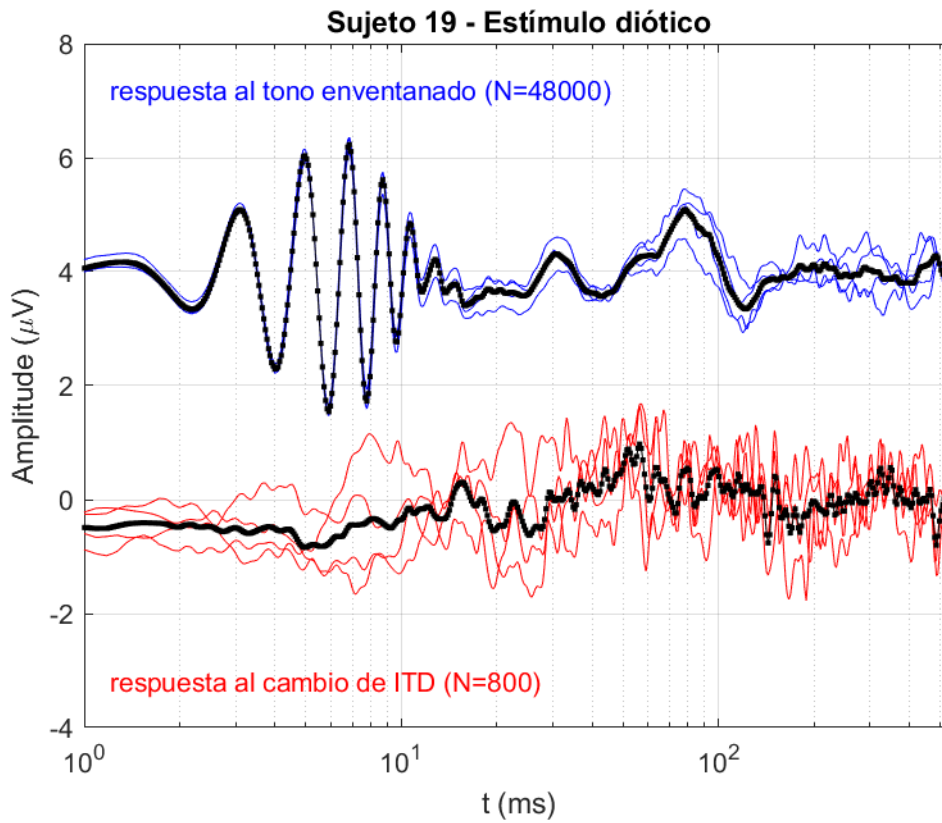


Figura B.37. Registro con estímulo diótico en sujeto 19 (control).

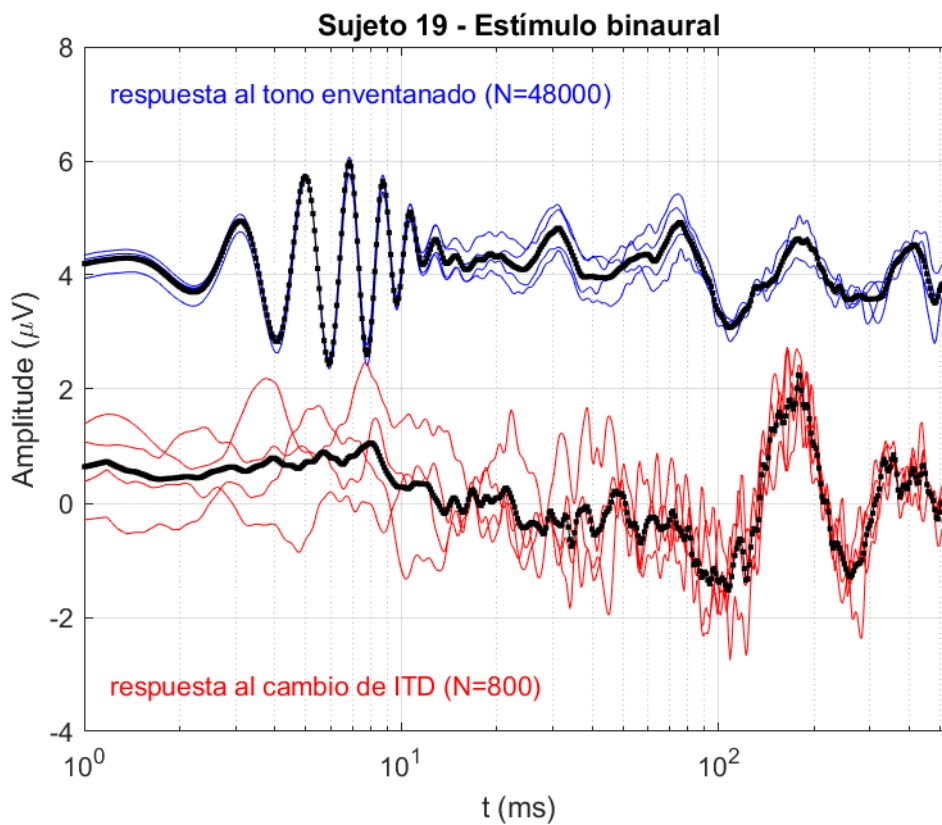


Figura B.38. Registro con estímulo binaural en sujeto 19 (cambio de ITD).

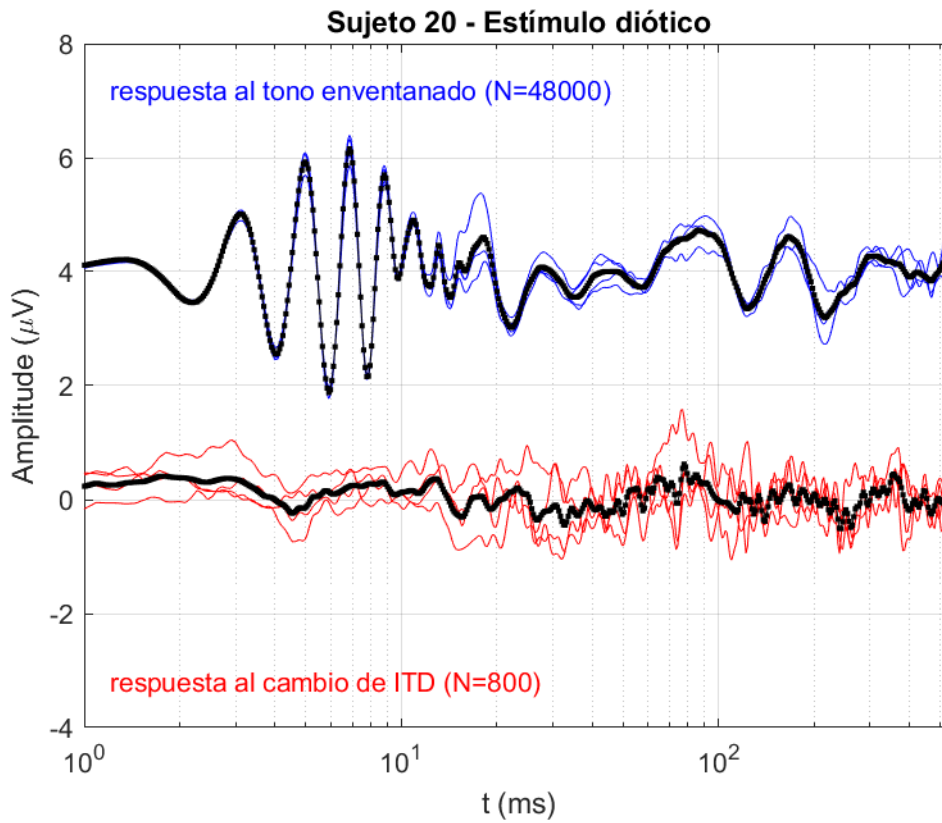


Figura B.39. Registro con estímulo diótico en sujeto 20 (control).

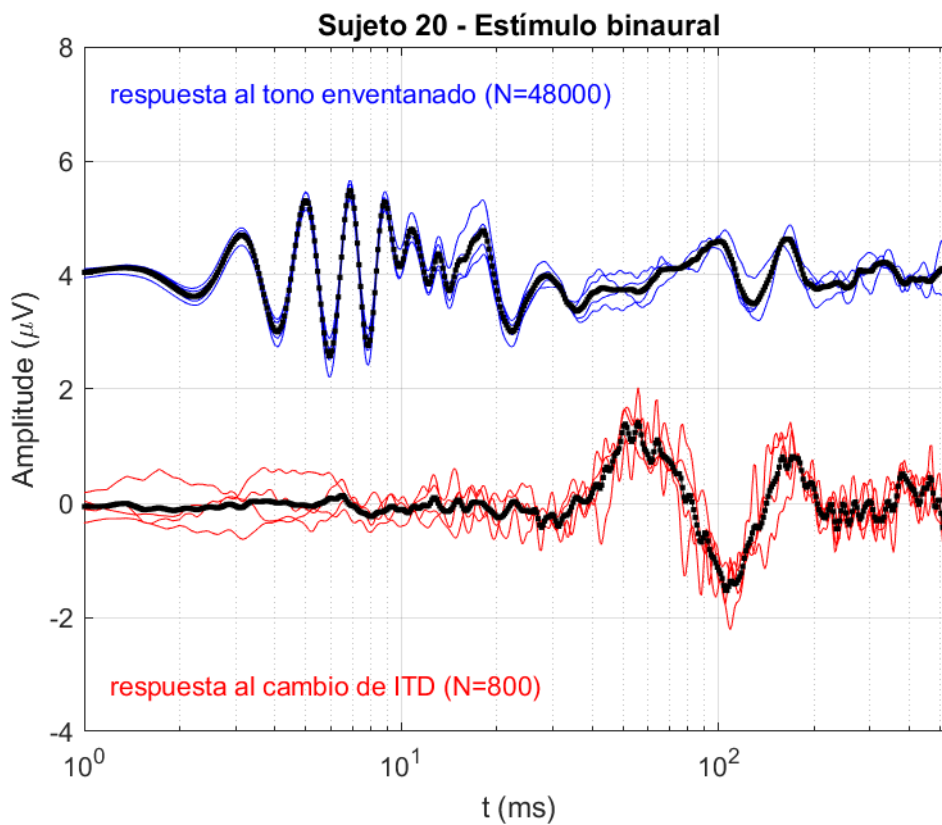


Figura B.40. Registro con estímulo binaural en sujeto 20 (cambio de ITD).

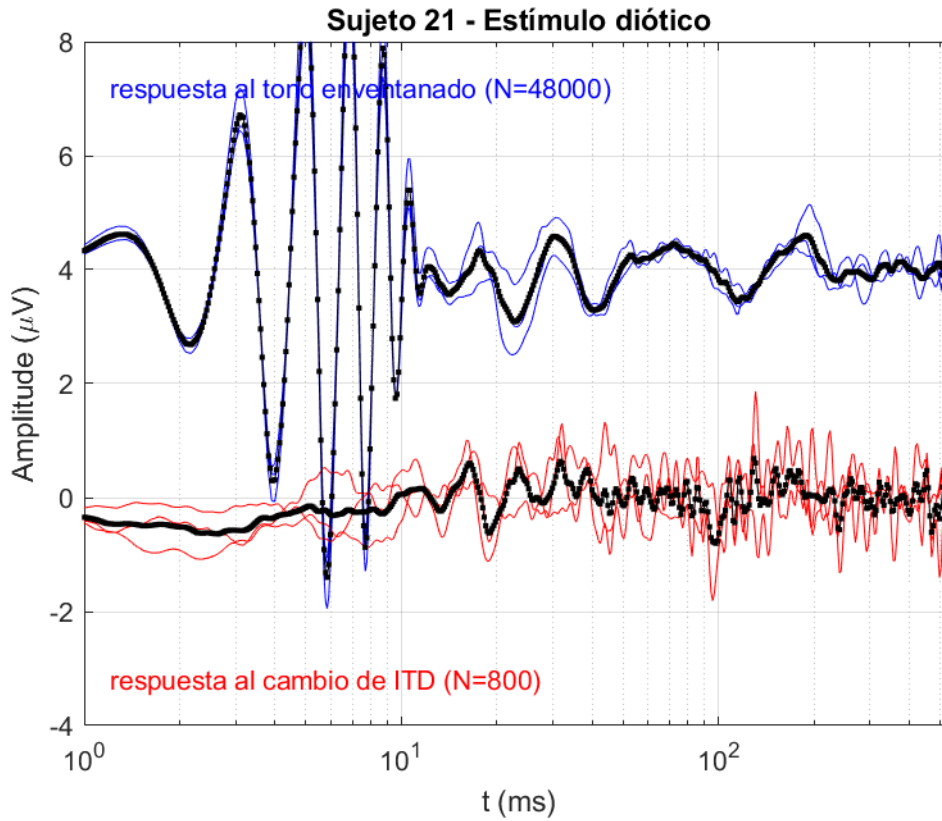


Figura B.41. Registro con estímulo diótico en sujeto 21 (control).

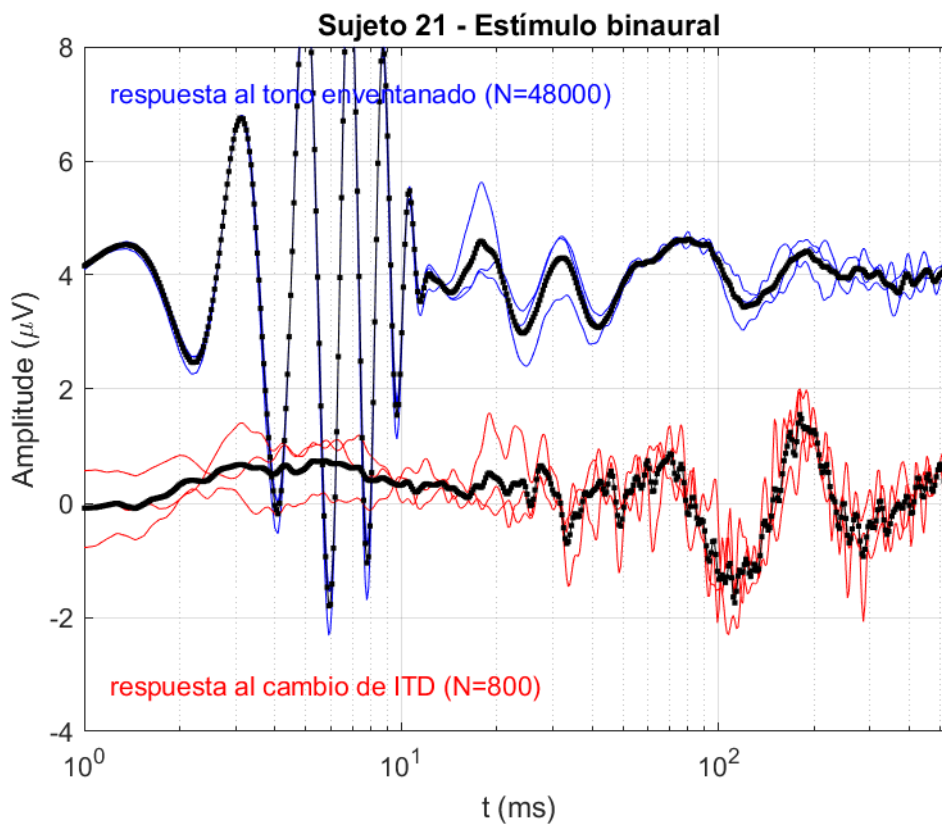


Figura B.42. Registro con estímulo binaural en sujeto 21 (cambio de ITD).

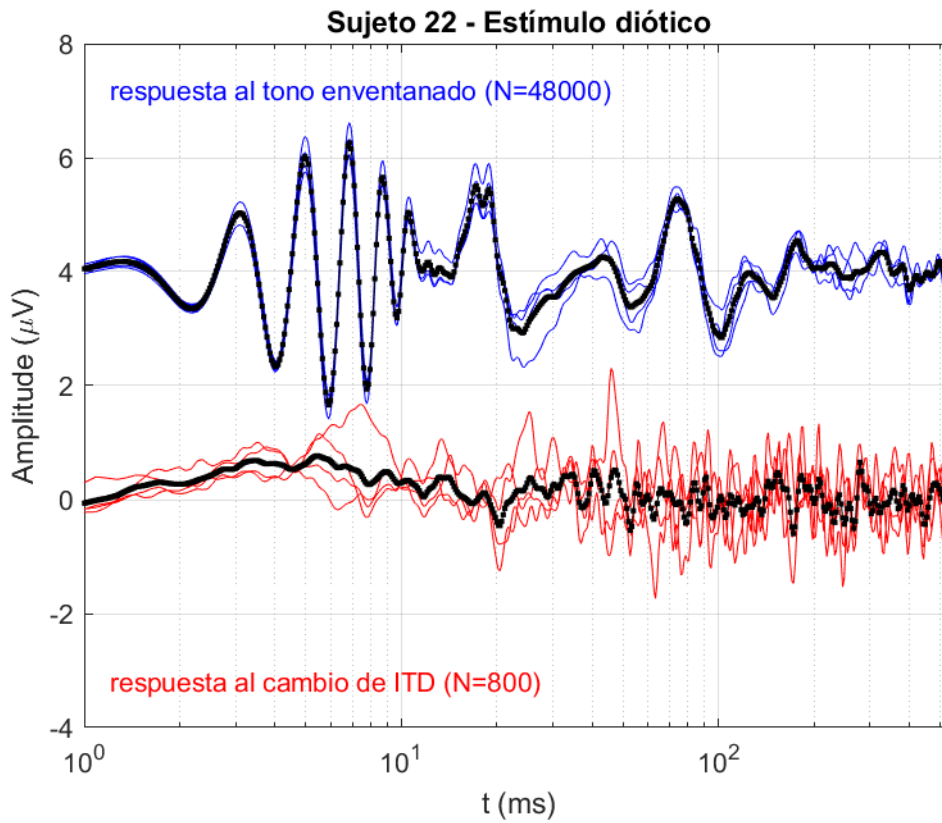


Figura B.43. Registro con estímulo diótico en sujeto 22 (control).

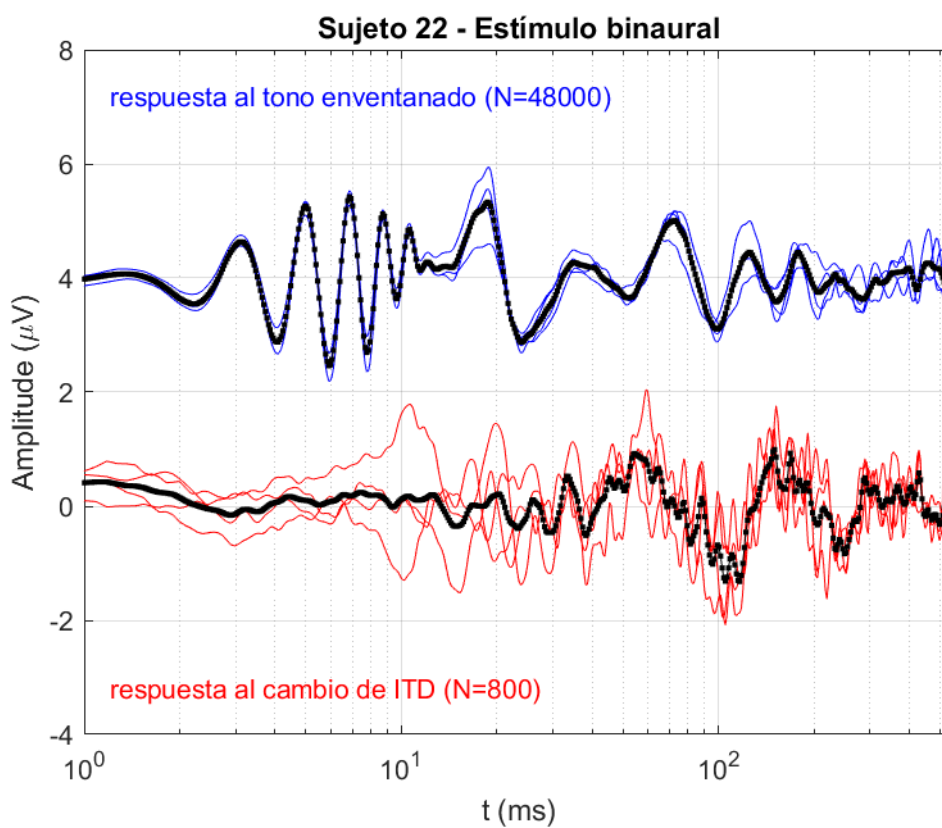


Figura B.44. Registro con estímulo binaural en sujeto 22 (cambio de ITD).

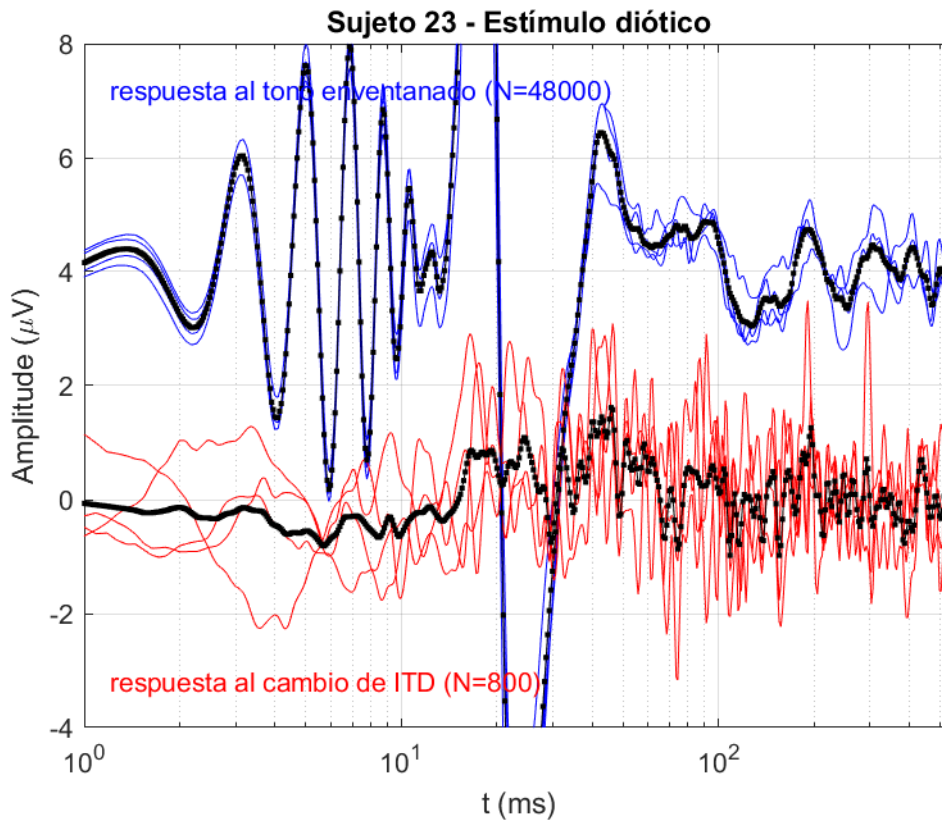


Figura B.45. Registro con estímulo diótico en sujeto 23 (control).

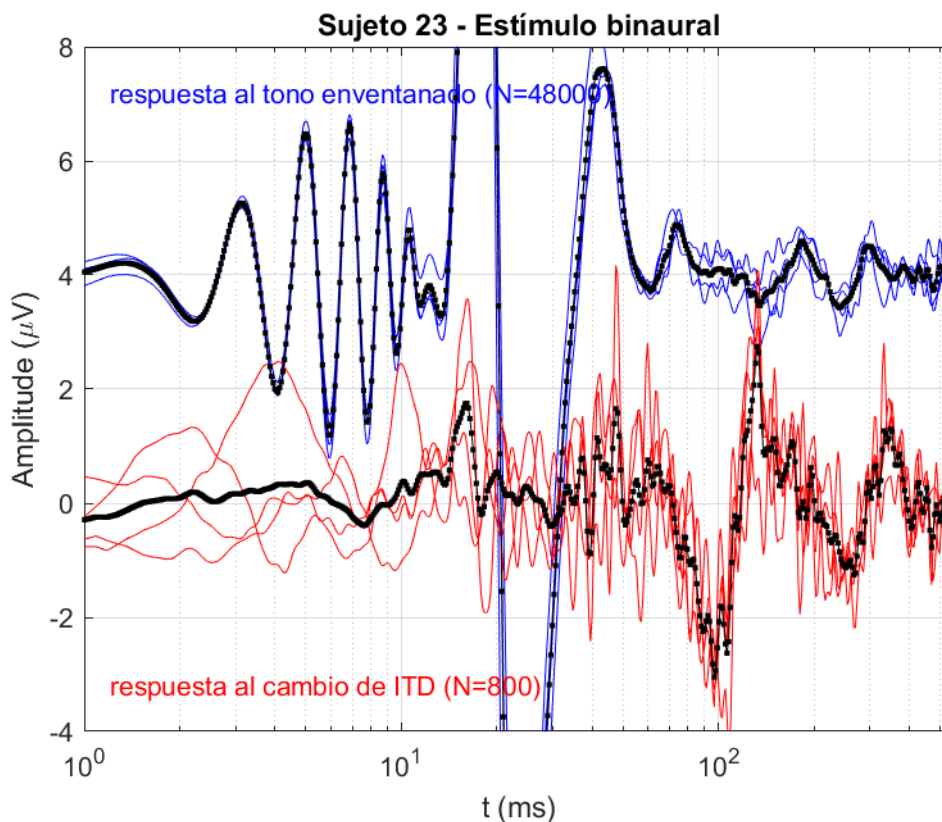


Figura B.46. Registro con estímulo binaural en sujeto 23 (cambio de ITD).

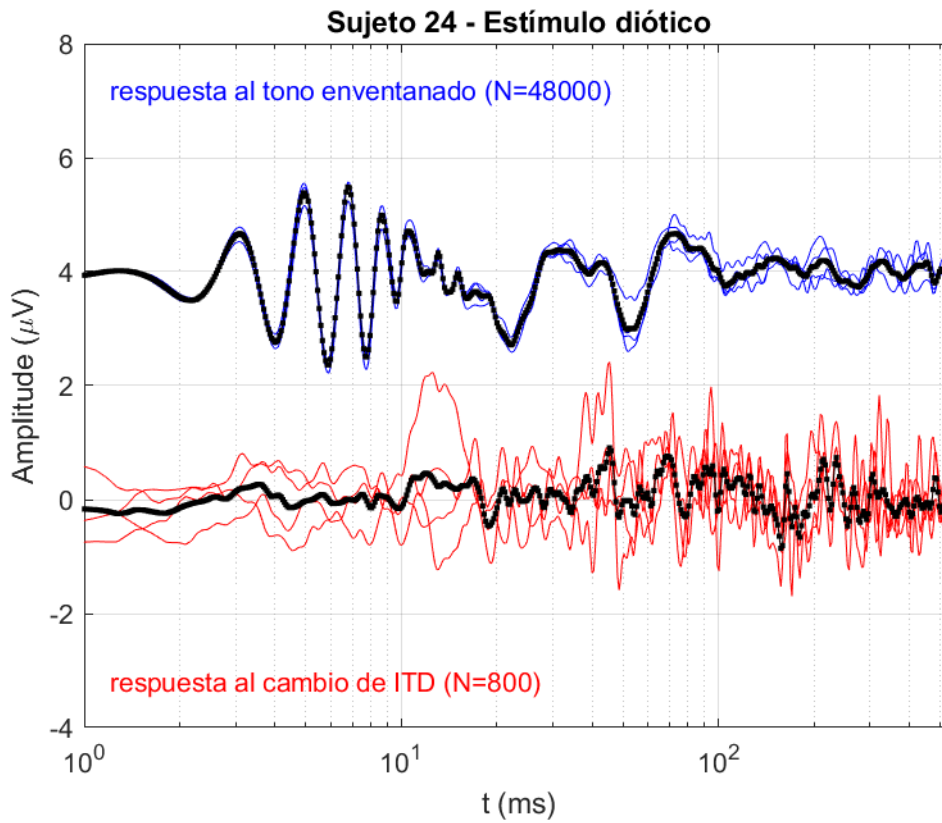


Figura B.47. Registro con estímulo diótico en sujeto 24 (control).

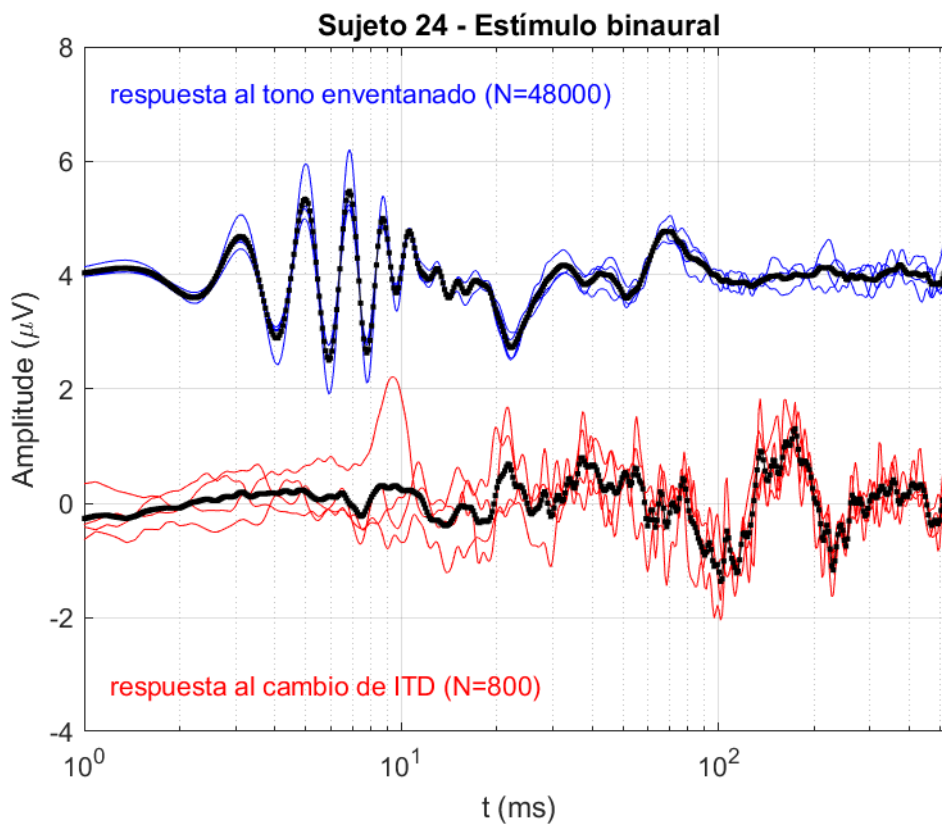


Figura B.48. Registro con estímulo binaural en sujeto 24 (cambio de ITD).

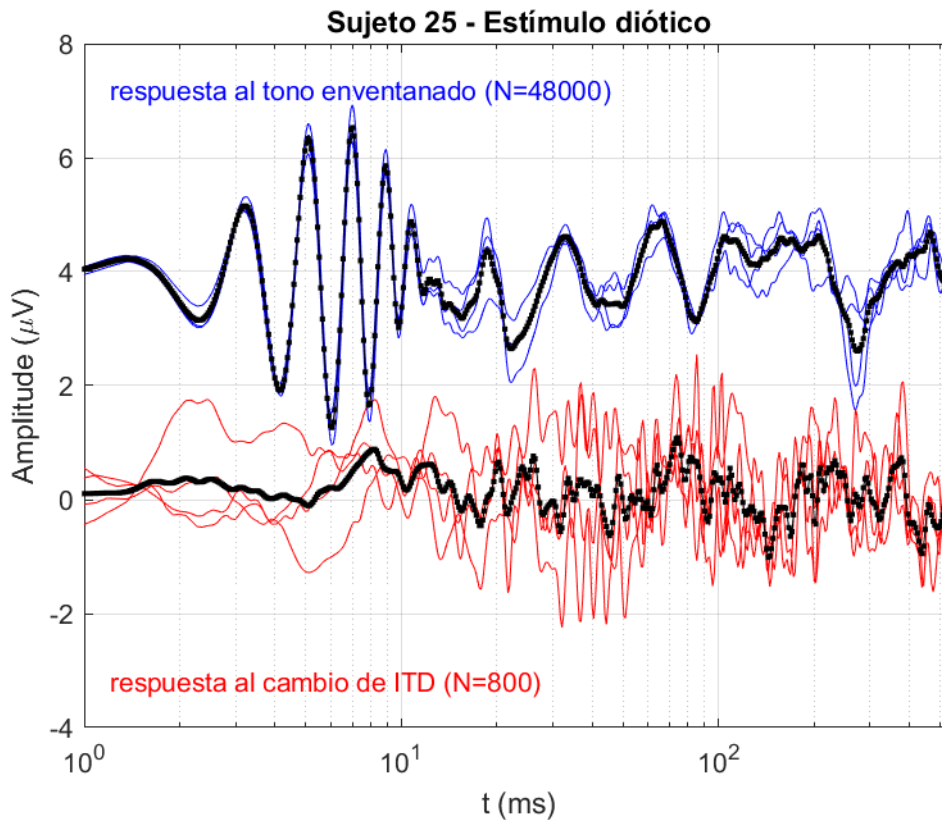


Figura B.49. Registro con estímulo diótico en sujeto 25 (control).

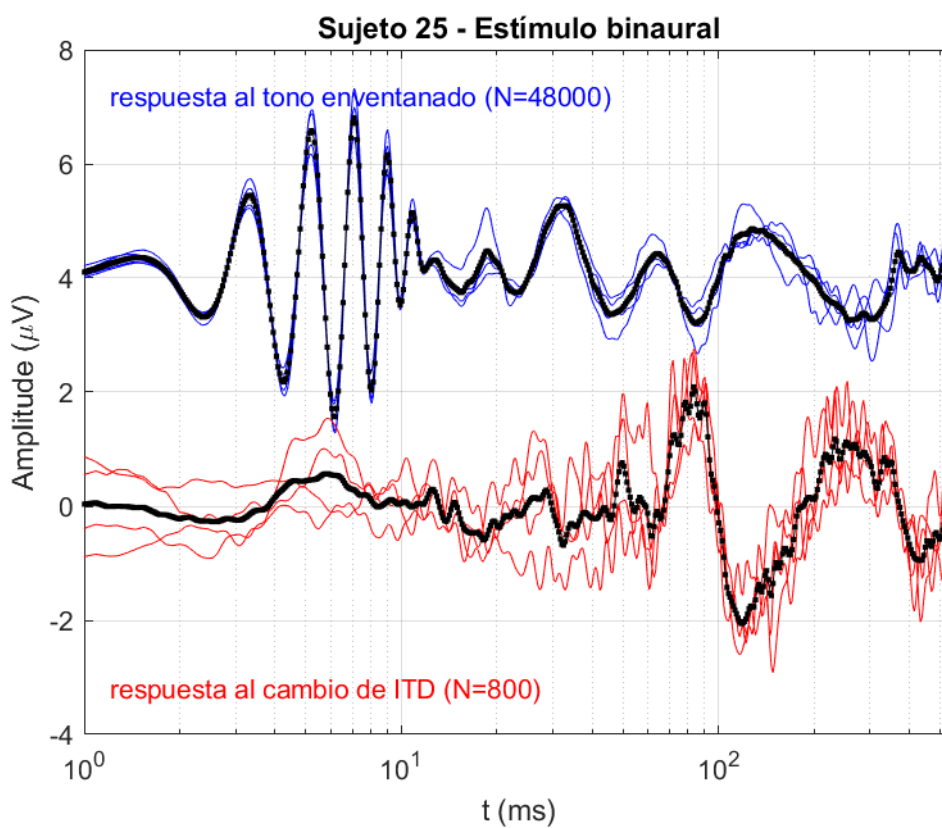


Figura B.50. Registro con estímulo binaural en sujeto 25 (cambio de ITD).

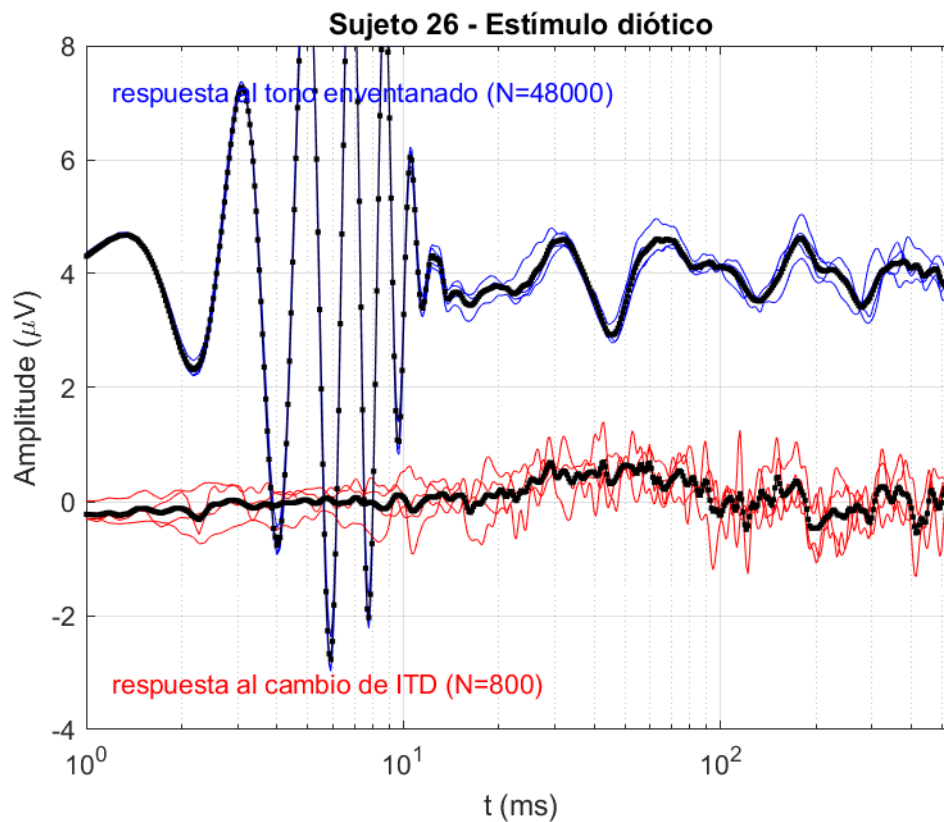


Figura B.51. Registro con estímulo diótico en sujeto 26 (control).

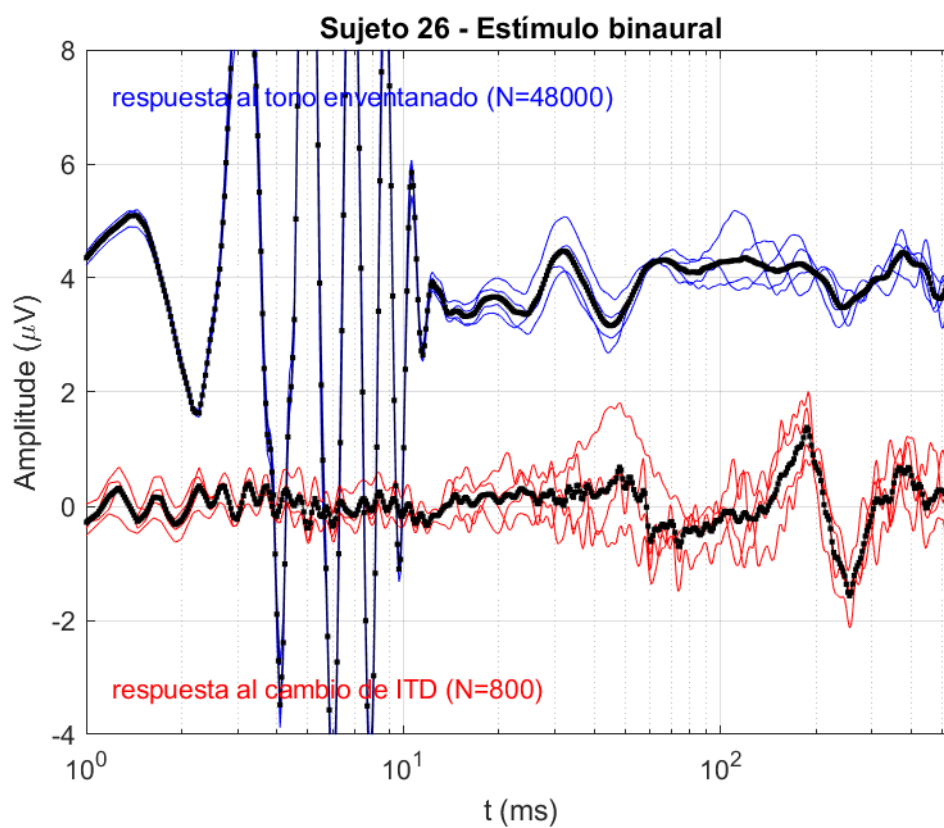


Figura B.52. Registro con estímulo binaural en sujeto 26 (cambio de ITD).

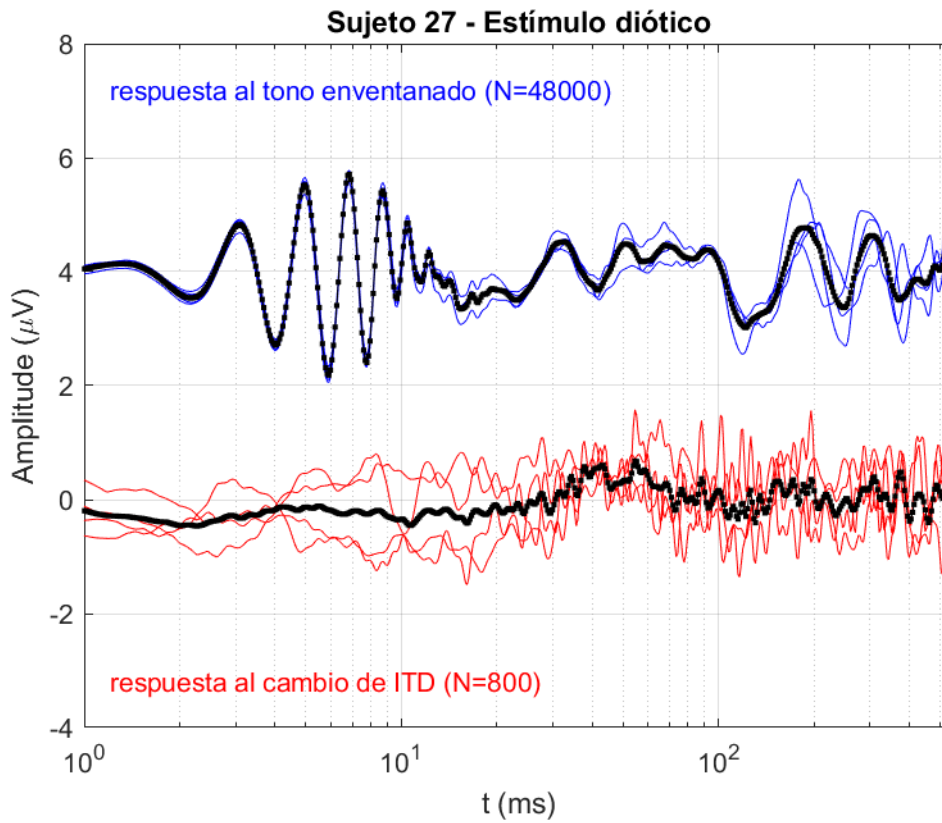


Figura B.53. Registro con estímulo diótico en sujeto 27 (control).

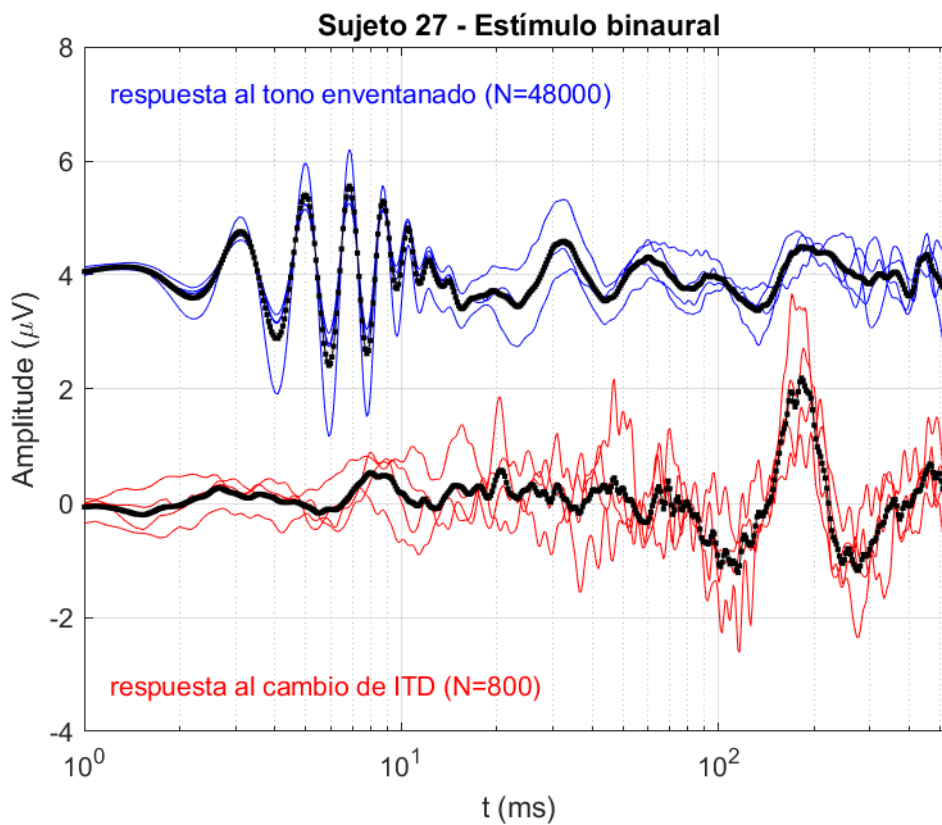


Figura B.54. Registro con estímulo binaural en sujeto 27 (cambio de ITD).

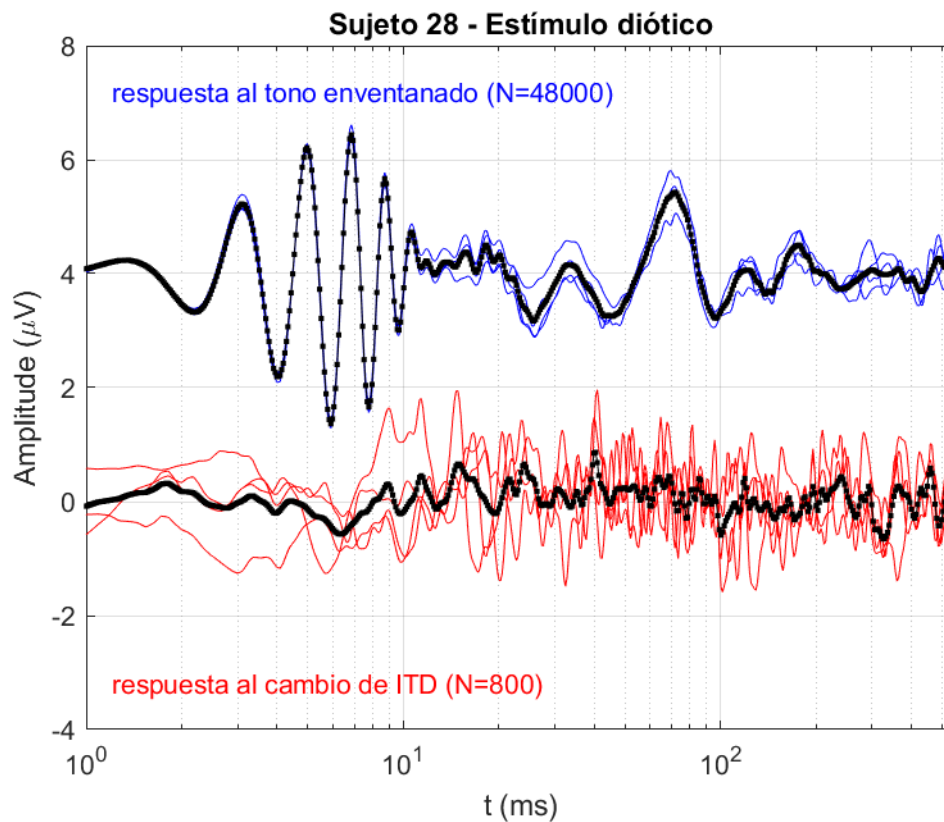


Figura B.55. Registro con estímulo diótico en sujeto 28 (control).

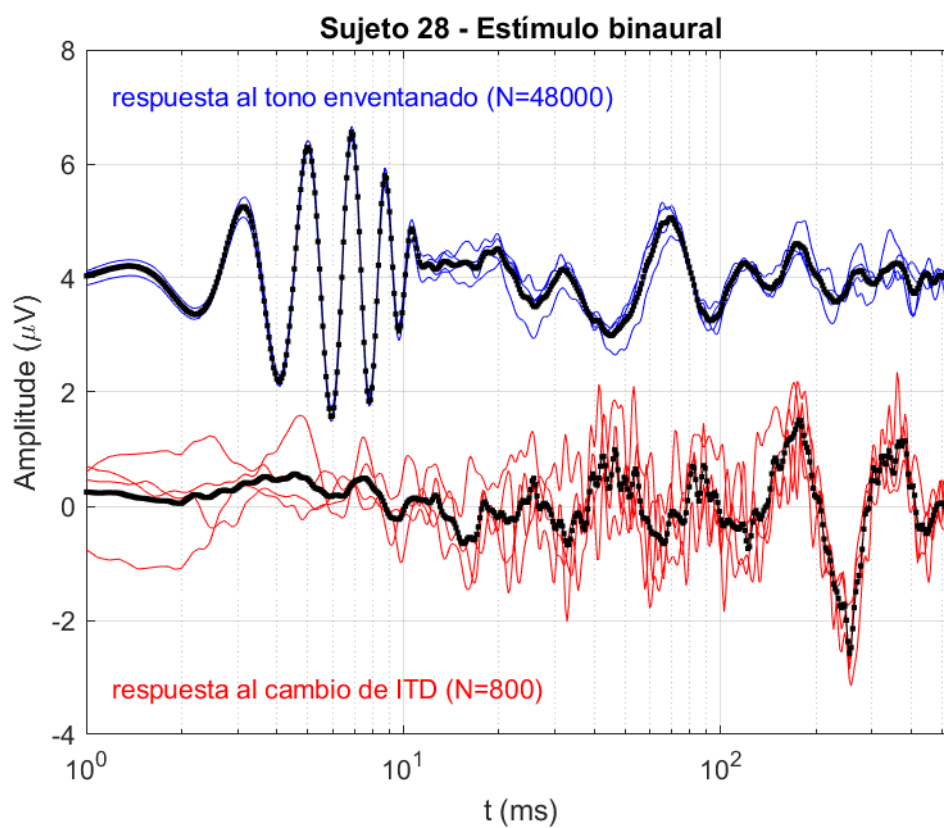


Figura B.56. Registro con estímulo binaural en sujeto 28 (cambio de ITD).

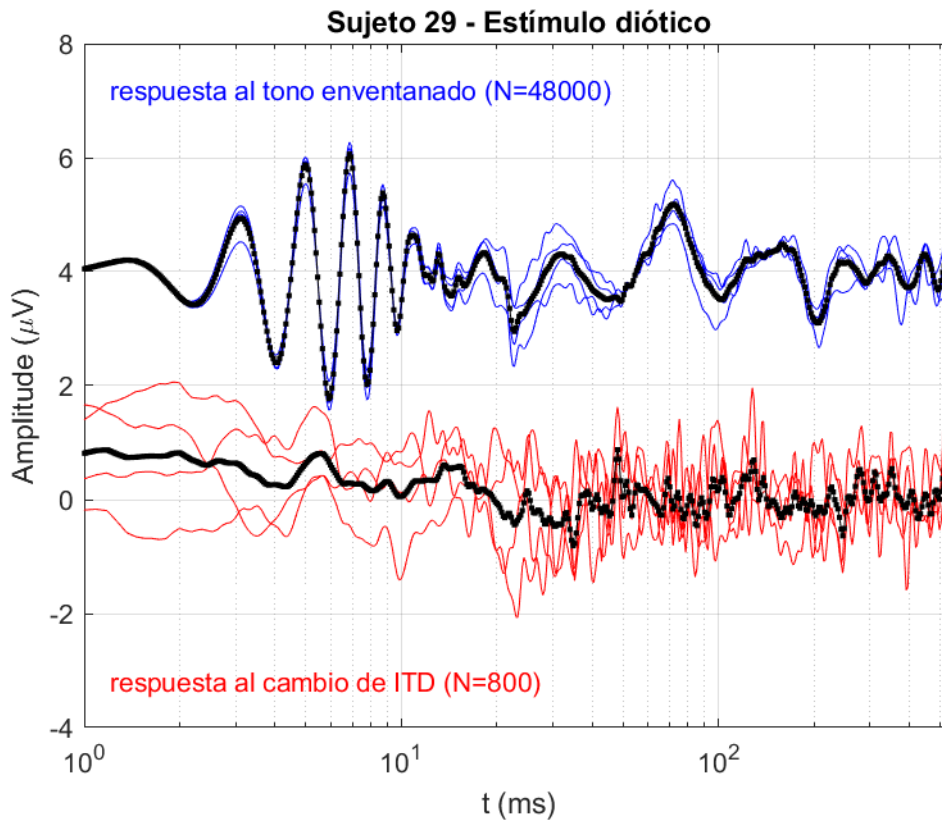


Figura B.57. Registro con estímulo diótico en sujeto 29 (control).

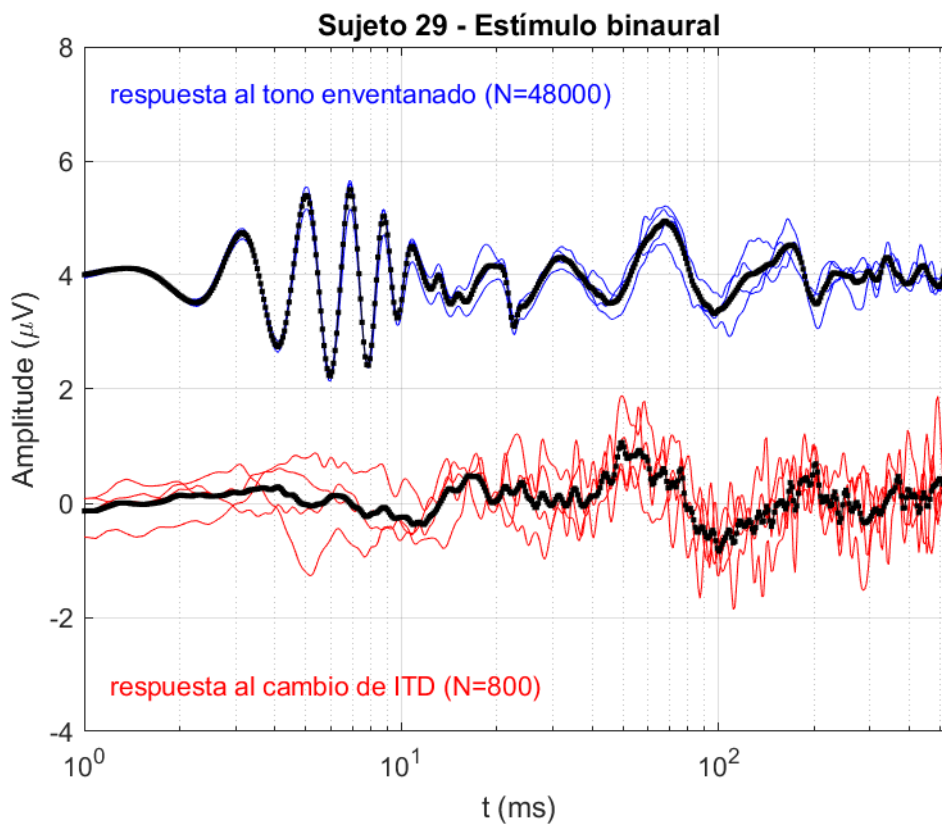


Figura B.58. Registro con estímulo binaural en sujeto 29 (cambio de ITD).

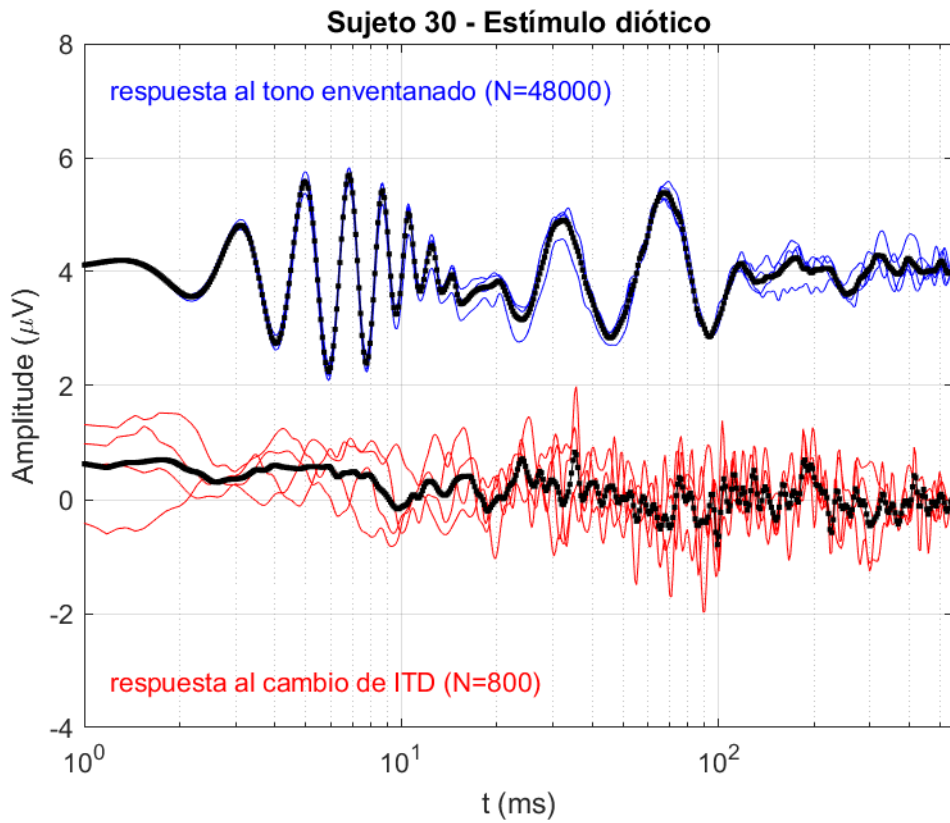


Figura B.59. Registro con estímulo diótico en sujeto 30 (control).

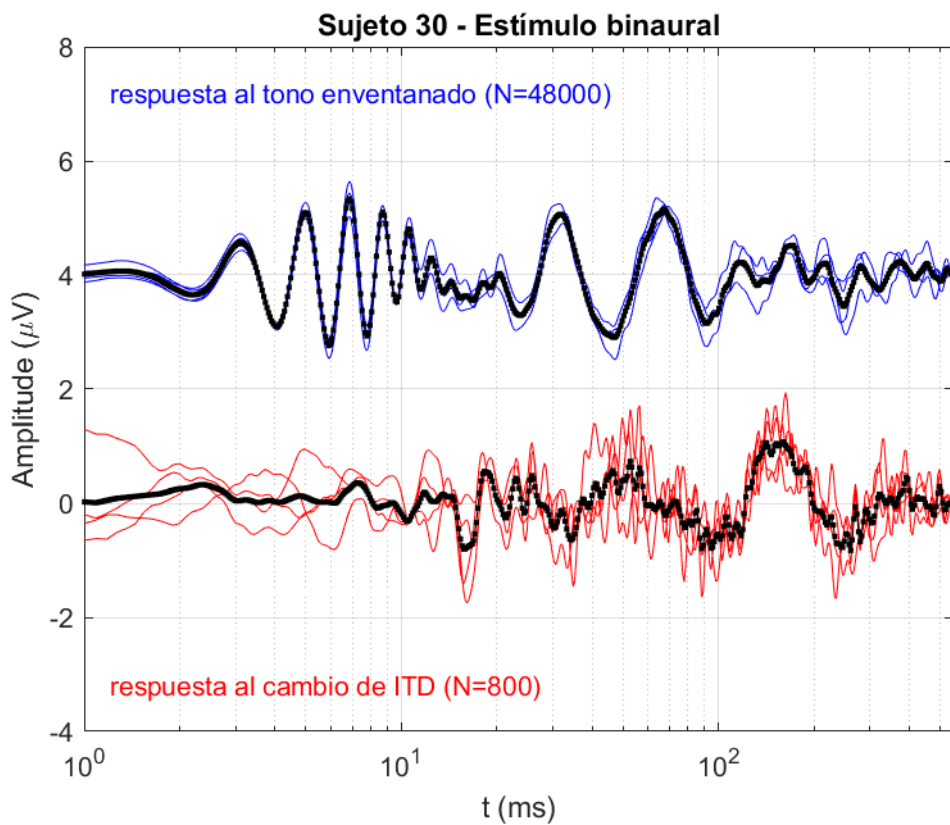


Figura B.60. Registro con estímulo binaural en sujeto 30 (cambio de ITD).
