

## MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA AUDICIÓN Y SU ROL EN PATOLOGÍA AUDITIVA Y COGNITIVA<sup>a</sup>

DR. PAUL DÉLANO REYES<sup>b</sup>

Profesor Titular, Hospital Clínico Universidad de Chile

### NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF HEARING AND THEIR ROLE IN AUDITORY AND COGNITIVE PATHOLOGY

#### Abstract

The auditory system is essential for survival and human communication, allowing us to detect vibratory stimuli from the environment to create sound perceptions. Disruptions in auditory system function cause some of the most common medical symptoms, such as hearing loss and tinnitus, affecting millions worldwide. Epidemiological studies have shown a link between hearing loss and dementia, as well as between tinnitus and neuropsychiatric disorders like anxiety and insomnia. Understanding the neurobiological mechanisms underlying these conditions is crucial for developing new therapeutic strategies. The auditory system comprises afferent and efferent pathways that form multiple feedback circuits between the auditory cortex and the cochlea (inner ear). Our research has provided evidence that modulating auditory responses during selective attention to visual stimuli is one of the key functions of the auditory efferent system. Furthermore, regarding the connection between hearing loss and cognitive decline, we have demonstrated that the loss of otoacoustic emissions is associated with brain atrophy in non-auditory regions, including the cingulate cortex, hippocampus, and amygdala, which are involved in cognitive and emotional brain circuits. In conclusion, it is vital to address these conditions through a multidisciplinary approach, combining medical and scientific specialties to understand and treat the links between auditory function and brain processes. This will enable the development of more effective preventive and therapeutic strategies to improve patients' quality of life.

**Keywords:** auditory efferent system; hearing loss; tinnitus; attention; dementia; quality of life

<sup>a</sup> Conferencia realizada en la ceremonia de inauguración del Año Académico, al recibir el Premio a la Investigación Médica de la Academia Chilena de Medicina, 13 de marzo de 2024.

<sup>b</sup> Departamento de Neurociencia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Departamento Otorrinolaringología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.  
Email: [pdelano@hcuch.cl](mailto:pdelano@hcuch.cl)

## Resumen

El sistema auditivo es esencial para la supervivencia y la comunicación humana, permitiéndonos detectar estímulos vibratorios del entorno para crear percepciones sonoras. Las alteraciones del funcionamiento del sistema auditivo provocan algunos de los síntomas más frecuentes de la medicina como la hipoacusia y el tinnitus, los que afectan a millones de personas en el mundo. Estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre hipoacusia y demencia, como también entre tinnitus y trastornos neuro-psiquiátricos como ansiedad e insomnio. De esta forma, es fundamental comprender los mecanismos neurobiológicos que subyacen a estas condiciones para proponer nuevas estrategias terapéuticas. El sistema auditivo tiene vías aferentes y eferentes que forman múltiples circuitos de retroalimentación entre la corteza auditiva y la cóclea (oído interno). Nuestras investigaciones han brindado evidencia de que, la modulación de las respuestas auditivas durante la atención selectiva a estímulos visuales es una de las funciones clave del sistema eferente auditivo. Por otro lado, en relación con el vínculo entre hipoacusia y deterioro cognitivo, hemos demostrado que la pérdida de emisiones otoacústicas se asocia a atrofia cerebral en regiones no auditivas como la corteza cingulada, el hipocampo y la amígdala, áreas que están relacionadas a circuitos cognitivos y emocionales del cerebro. Podemos concluir que es crucial abordar estas patologías de manera multidisciplinaria, combinando especialidades médicas y científicas para entender y tratar los vínculos entre la audición y las funciones cerebrales. Esto permitirá diseñar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**Palabras clave:** sistema eferente auditivo; hipoacusia; tinnitus; atención; demencia; calidad de vida.

## INTRODUCCIÓN

El sistema auditivo nos permite detectar pequeñas vibraciones mecánicas del entorno para crear la percepción de los sonidos. Esta capacidad es esencial para la supervivencia, ya que permite detectar estímulos relevantes que nos hacen modificar la conducta para sobrevivir. Por ejemplo, podemos escuchar un aviso importante (rugido, bocina, etc.) de algún peligro (tigre, automóvil, etc.) y así responder para intentar evitarlo. Destaca también el rol fundamental del sistema auditivo en la comunicación humana, facilitando la transmisión de mensajes que contienen aspectos cognitivos y emocionales, principalmente, a través del lenguaje y la música. De esta forma, el buen funcionamiento del sistema auditivo es crucial para la salud a lo largo de la vida de las personas<sup>(1)</sup>.

Las alteraciones del sistema auditivo provocan algunos de los problemas más frecuentes de la medicina, como la hipoacusia (sordera) y el tinnitus (percepción de un sonido en ausencia de estímulo externo). Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), actualmente, existen cerca de 500 millones de personas con algún grado de hipoacusia en el mundo, y dado el envejecimiento de la población mundial, se espera que para el año 2050 esta cifra llegue a 2.500 millones de personas<sup>(2)</sup>. Por otro lado, el tinnitus afecta entre un 10-15% de la población, siendo un síntoma molesto en un 1-2% de los casos<sup>(3)</sup>.

Diversos estudios muestran que las alteraciones del sistema auditivo se asocian a problemas cognitivos y emocionales. Por ejemplo, se sabe que la hipoacusia mayor a 40 dB se asocia al deterioro cognitivo en personas mayores de 60 años, por lo que la hipoacusia ha sido reconocida como un factor de riesgo relevante para la prevención de la demencia<sup>(4)</sup>. De igual forma, tener tinnitus se ha asociado a la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas, incluyendo insomnio, mayores niveles de ansiedad y síntomas depresivos<sup>(3)</sup>.

De esta forma, entender los mecanismos neurobiológicos de la audición y su interacción con las funciones cognitivas es fundamental para diseñar estrategias y tratamientos para patologías que provocan síntomas como hipoacusia y tinnitus. En este artículo se presenta una revisión narrativa de la neurobiología de la audición, con un especial énfasis en el sistema eferente auditivo y su rol en patologías auditivas y cognitivas. La revisión está subdividida en cuatro secciones: I) Panorama de la neurobiología de la audición; II) Sistema eferente auditivo; III) Relación entre hipoacusia y deterioro cognitivo; y IV) Conclusiones.

## I. PANORAMA DE LA NEUROBIOLOGÍA DE LA AUDICIÓN

Los seres humanos podemos percibir estímulos acústicos en un rango de frecuencias que va de 20 a 20.000 Hz, aunque habitualmente en las audiometrías clínicas se evalúa entre 125 y 8.000 Hz, ya que es el rango más relevante para la comunicación humana. La intensidad de los estímulos auditivos se mide en decibeles SPL (*sound pressure level*), la que corresponde a una escala logarítmica [ $\text{dB}(x) = 20 \cdot \log_{10}(x/20\text{mPa})$ ], que, en el caso de los seres humanos, tiene un amplio rango que va desde -10 dB hasta cerca de 120 dB SPL. Por otro lado, la mayoría de los estímulos acústicos naturales contiene una frecuencia fundamental y una estructura armónica, lo que les confiere mayor complejidad a los estímulos acústicos. De esta forma, el sistema auditivo requiere de una serie de mecanismos especializados, tanto a nivel de oído como del cerebro, para captar esta gran variedad de estímulos acústicos, que difieren en frecuencia, amplitud y complejidad armónica<sup>(1)</sup>.

Los mecanismos fisiológicos de la audición involucran diversas estructuras del oído (externo, medio e interno) y vías aferentes y eferentes a nivel cerebral. El oído externo (pabellón auricular y conducto auditivo externo) capta los estímulos acústicos para conducirlos a la membrana timpánica. El oído medio, constituido por el tímpano y la cadena de huesecillos (martillo, yunque y estribo) incrementan la presión sonora de los estímulos acústicos en un rango entre 40 a 60 dB para permitir su propagación en el oído interno (cóclea), constituido por un medio líquido que contiene perilinfa y endolinfa<sup>(5)</sup>.

En el oído interno, las vibraciones mecánicas son transducidas (mecano transducción) en cambios del valor del potencial de membrana de las células ciliadas cocleares (potencial

de receptor). La mecano transducción coclear ocurre de manera frecuencia específica, generando un orden tonotópico en la cóclea, donde los estímulos de alta frecuencia son codificados en la base de la cóclea y los de baja frecuencia en el ápice coclear. Por otro lado, existen dos tipos de células receptoras, las células ciliadas internas (CCI) y las externas (CCE). Las CCI son, principalmente, aferentes, mientras que las CCE son, primordialmente, eferentes y poseen la capacidad de electromotilidad, función que depende de la proteína de transmembrana denominada prestina. La electromotilidad es una función primordial que permite mantener la sensibilidad coclear y la especificidad de frecuencias en la cóclea en un mecanismo conocido como amplificador coclear<sup>(6)</sup>.

### Vías auditivas centrales

La vía aferente auditiva se inicia en la sinapsis glutamatérgica entre las células ciliadas internas con las neuronas del nervio auditivo. El nervio auditivo conduce la actividad neural hacia los núcleos cocleares, que corresponden a la primera estructura de la vía auditiva central en el tronco encefálico. La porción ventral de los núcleos cocleares hace sinapsis con el complejo olivar superior, mientras que zona dorsal hace sinapsis con los lemniscos laterales y colículos inferiores en el mesencéfalo. Los colículos inferiores se conectan con el cuerpo geniculado medial (tálamo auditivo), y desde aquí las vías tálamo-corticales se conectan a la corteza auditiva ubicada en las áreas 41 y 42 de Brodmann en el lóbulo temporal del cerebro. Una propiedad relevante es que los núcleos de la vía auditiva mantienen un orden tonotópico heredado de la tonotopía coclear<sup>(7)</sup>.

## II. SISTEMA EFERENTE AUDITIVO

El sistema auditivo, además, de vías aferentes posee importantes vías eferentes, que van desde el cerebro hacia el oído<sup>(8)</sup>. La vía final común del sistema eferente auditivo es el sistema olivo coclear, el cual se origina en el complejo olivar superior en el tronco encefálico. El sistema olivo coclear se subdivide en los grupos mediales y laterales, desde donde envían axones a las células ciliadas cocleares. El sistema olivo coclear medial inerva directamente a las células ciliadas externas, por medio de una sinapsis colinérgica mediada por los receptores nicotínicos  $\alpha 9/\alpha 10$ <sup>(9)</sup>. Por otro lado, el sistema olivo coclear lateral proyecta hacia las fibras aferentes del nervio auditivo que provienen de las células ciliadas internas y hacen sinapsis a través de diversos neurotransmisores, incluyendo acetilcolina, dopamina, GABA y una variedad de neuropéptidos<sup>(10)</sup>.

El complejo olivar superior a su vez recibe proyecciones directas e indirectas desde la corteza auditiva, formando varios circuitos descendentes (eferentes), incluyendo al colículo inferior<sup>(11)</sup>. El colículo inferior envía proyecciones al tálamo auditivo (cuerpo geniculado medial), y desde aquí las fibras tálamo-corticales cierran los circuitos aferentes-eferentes que conectan la corteza auditiva con las células ciliadas cocleares<sup>(8)</sup>.

De esta forma, el sistema eferente auditivo constituye una red neuronal con múltiples circuitos que pueden realizar retroalimentación de las respuestas a estímulos auditivos, por lo que ha sido propuesto en diversas funciones auditivas, incluyendo habla en ruido, atención y modulación durante el ciclo sueño-vigilia<sup>(11)</sup>.

### **Posibles funciones del sistema eferente auditivo**

Se han planteado diversas funciones para el sistema eferente auditivo, las que podrían clasificarse acorde a los circuitos involucrados: (i) aquellas que dependen del reflejo olivo coclear medial (vías de tronco encefálico); (ii) aquellas que dependen de las vías descendentes desde la corteza auditiva<sup>(11)</sup>. Respecto a las funciones atribuibles a los circuitos del tronco encefálico, destacan la protección contra el trauma acústico<sup>(12)</sup> y el desenmascaramiento de señales auditivas en ruido de fondo<sup>(13)</sup>. Dado que la exposición a ruido a lo largo de la vida es uno de los factores de riesgo de mayor importancia para el desarrollo de pérdida auditiva relacionada a la edad (presbiacusia), se ha propuesto que el sistema eferente auditivo podría proteger o enlentecer el desarrollo de presbiacusia en modelos animales<sup>(14,15)</sup>. Sin embargo, estos hallazgos aún no han sido confirmados en seres humanos.

La atención selectiva podría ser una de las funciones principales de las vías cortico fúgales del sistema auditivo. En nuestro laboratorio obtuvimos evidencia en modelos animales, de que durante la atención selectiva a estímulos visuales se produce una reducción de la amplitud de las respuestas del nervio auditivo<sup>(16-18)</sup>. Estudios realizados en seres humanos, utilizando emisiones otoacústicas y mediciones simultáneas con electroencefalograma han confirmado el efecto supresor del sistema eferente auditivo sobre las respuestas cocleares durante paradigmas de atención selectiva a estímulos visuales<sup>(19,20)</sup>. Sin embargo, al estudiar pacientes con tinnitus, no encontramos diferencias significativas del efecto cortico fugal, al compararlos con controles<sup>(21)</sup>. A futuro será importante evaluar si estos mecanismos se encuentran alterados en otras patologías auditivas y cognitivas.

### **III. RELACIÓN ENTRE HIPOACUSIA Y DETERIORO COGNITIVO**

La pérdida auditiva ha emergido como un nuevo factor de riesgo modificable para la prevención de la demencia<sup>(22)</sup>. En estudios de cohortes longitudinales se ha establecido que la hipoacusia moderada (> 40 dB de pérdida auditiva) se asocia a un mayor riesgo relativo de desarrollar deterioro cognitivo y demencia en un plazo de entre 5 a 10 años<sup>(23)</sup>. De esta forma, la hipoacusia ha sido incorporada al modelo de factores de riesgo prevenibles para demencia que promueve la *Alzheimer's Association*<sup>(4)</sup>. Estos factores (modificables) incluyen educación, hipoacusia, colesterol LDL, depresión, traumatismo craneoencefálico, inactividad física, diabetes, tabaquismo, hipertensión, obesidad,

consumo excesivo de alcohol, aislamiento social, contaminación del aire y pérdida visual<sup>(4)</sup>. Los modelos predictivos muestran que estos factores prevenibles pueden dar cuenta de cerca de un 40 a 50% del riesgo de desarrollar demencia en Latinoamérica<sup>(24)</sup>, incluyendo un 46% en Chile<sup>(25)</sup>, siendo la hipoacusia uno de los principales factores para prevenir el desarrollo de demencia. De esta forma, entender los mecanismos que vinculan la hipoacusia con el deterioro cognitivo y la demencia es fundamental para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas.

### **Relación entre emisiones otoacústicas y estructura cerebral**

En relación con el tema de hipoacusia y demencia, en nuestro laboratorio hemos investigado la relación entre la pérdida de emisiones otoacústicas con la atrofia de estructuras cerebrales y alteraciones en pruebas neuropsicológicas<sup>(26,27)</sup>. Las emisiones otoacústicas son vibraciones emitidas por las células ciliadas externas de la cóclea que indican indemnidad del mecanismo de electromotilidad. Éstas se ven afectadas por el envejecimiento, que reduce su amplitud o incluso hace que desaparezcan a lo largo de la vida<sup>(28)</sup>. La disminución de la amplitud de las emisiones otoacústicas está influenciada por el envejecimiento fisiológico y las agresiones cocleares, como la exposición al ruido y los fármacos ototóxicos<sup>(29)</sup>. Por lo tanto, la presencia y amplitud de las emisiones otoacústicas se pueden utilizar como biomarcador del envejecimiento coclear.

En el año 2015, gracias al financiamiento de un proyecto de Anillo en investigación de ANID (Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo), iniciamos la cohorte ANDES para el estudio de la relación entre hipoacusia y demencia en población chilena. El año 2019 publicamos el primer trabajo de esta cohorte, demostrando una asociación entre la pérdida de emisiones otoacústicas por producto de distorsión (DPOAE) y la atrofia de áreas de la corteza cingulada del cerebro, medidas con resonancia magnética cerebral<sup>(30)</sup>. El grupo de pacientes con pérdida de DPOAE evidenció un deterioro significativo en múltiples dominios cognitivos como: nominación, memoria de trabajo, memoria episódica y habilidades visoespaciales. Estos hallazgos fueron replicados recientemente por un grupo de investigadores independientes en China<sup>(31)</sup>, quienes mostraron que la pérdida de DPOAE de alta frecuencia se asocia con alteraciones cognitivas en la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas. En conjunto, nuestra cohorte ANDES y la del grupo de China<sup>(31)</sup> muestran la relación que existe entre la pérdida de células ciliadas del oído interno con el detrimento en determinadas funciones cognitivas.

Posteriormente, evaluamos la relación entre pérdida de DPOAE y alteraciones conductuales, como la apatía y su relación con estructuras cerebrales<sup>(26)</sup>. Encontramos una correlación inversa entre el número de DPOAE y el índice de apatía, lo que se correlacionó con la atrofia de la corteza insular y de la amígdala cerebral. Estos resultados muestran que existe una relación entre la disfunción coclear y el volumen de las

estructuras cerebrales de circuitos emocionales<sup>(26)</sup>. De esta forma, la pérdida de células ciliadas cocleares no solo está relacionada a funciones cognitivas, sino que también a aspectos conductuales y emocionales del cerebro.

Recientemente, estudiamos la posible relación entre el número de DPOAE y la valorización clínica de la severidad del deterioro cognitivo realizada por especialistas en neurología a través del *clinical dementia ranking* (CDR). En este trabajo demostramos que el grupo con menor número de DPOAE, tienen atrofia cerebral en general y en particular del hipocampo, junto con una peor clasificación en el puntaje CDR<sup>(27)</sup>. Además, estos datos muestran que la pérdida de DPOAE es más sensible que los umbrales audio métricos como marcadores de atrofia cerebral, pero también del estado clínico (CDR) del paciente con deterioro cognitivo. A futuro, este estudio abre la posibilidad de utilizar modelos de tamizaje auditivo y cognitivo con emisiones otoacústicas.

#### IV. CONCLUSIONES

Existe una estrecha relación entre la funcionalidad del sistema auditivo y la cognición de un individuo. En este vínculo, es importante considerar la neurobiología de las vías auditivas aferentes y eferentes, y entender como contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades que afectan al oído y al cerebro. Para comprender de mejor manera las patologías auditivas y cognitivas, el manejo de éstas debe ser multidisciplinar incluyendo otorrinolaringólogos, neurólogos, audiólogos, psiquiatras, psicólogos entre otros profesionales de la salud. Por otro lado, en el campo de la investigación es necesario incluir biólogos, bioquímicos, ingenieros, físicos, *data scientists*, epidemiólogos entre otras disciplinas. El futuro de la salud de nuestros pacientes depende de que seamos capaces de trabajar con estos equipos multi y transdisciplinarios.

#### REFERENCIAS

1. The Inner Ear. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ, Mack S. eds. Principles of Neural Science, Fifth Edition. McGraw-Hill Education; 2014.
2. World Report on Hearing Loss. WHO 2024. Visitado el 18 de noviembre del 2024.
3. Wimmer del SJ, Donoso R, Leiva A, Breinbauer H, Délano P. Tinnitus: Una patología cerebral. Rev Otorrino laringol Cir Cabeza Cuello. 2019;79(1):125-136. doi:10.4067/S0718-48162019000100125.
4. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet. 2024;404(10452):572-628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
5. Physiology and Pathophysiology. In: Merchant SN, Nadol JB. Schuknecht's pathology of the ear, Third Edition. Pmph, USA;2010.
6. Dallos P, Fakler B. Prestin, a new type of motor protein. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3(2):104-111. doi:10.1038/nrm730.

7. Delano PH. Central auditory system. *Atlas of Otologic Surgery and Magic Otology* 2011;1:77-84. Ed. Marcos Goycoolea. Jaypee Brothers. 10.5005/jp/books/11530\_6
8. Elgueda D, Delano PH. Corticofugal Modulation of Audition. *Current Opinion in Physiology*. 2020;18:73-78. doi: 10.1016/j.cophys.2020.08.016.
9. Goutman JD, Elgoyhen AB, Gómez-Casati ME. Cochlear hair cells: The sound-sensing machines. *FEBS Lett*. 2015;589(22):3354-3361. doi:10.1016/j.febslet.2015.08.030
10. Frank MM, Sitko AA, Suthakar K, et al. Experience-dependent flexibility in a molecularly diverse central-to-peripheral auditory feedback system. *Elife*. 2023;12:e83855. doi:10.7554/eLife.83855
11. Terreros G, Delano PH. Corticofugal modulation of peripheral auditory responses. *Front Syst-Neurosci*. 2015;9:134. doi:10.3389/fnsys.2015.00134
12. Taranda J, Maison SF, Ballesterro JA, Katz E, Savino J, Vetter DE et al. A point mutation in the hair cell nicotinic cholinergic receptor prolongs cochlear inhibition and enhances noise protection. *PLoS Biol*. 2009;7(1):e18. doi:10.1371/journal.pbio.1000018
13. Lopez-Poveda EA. Olivocochlear Efferents in Animals and Humans: From Anatomy to Clinical Relevance. *Front Neurol*. 2018;9:197. doi:10.3389/fneur.2018.00197
14. Liberman MC, Liberman LD, Maison SF. Efferent feedback slows cochlear aging. *J Neurosci*. 2014;34(13):4599-4607. doi:10.1523/JNEUROSCI.4923-13.2014
15. Boero LE, Castagna VC, Terreros G, Moglie MJ, Silva S, Maass JC, et al. Preventing presbycusis in mice with enhanced medial olivocochlear feedback. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11811-11819. doi:10.1073/pnas.2000760117
16. Delano PH, Elgueda D, Hamame CM, Robles L. Selective attention to visual stimuli reduces cochlear sensitivity in chinchillas. *J Neurosci*. 2007;27(15):4146-4153. doi:10.1523/JNEUROSCI.3702-06.2007
17. Terreros G, Jorratt P, Aedo C, Elgoyhen AB, Delano PH. Selective Attention to Visual Stimuli Using Auditory Distractors Is Altered in Alpha-9 Nicotinic Receptor Subunit Knock-Out Mice. *J Neurosci*. 2016;36(27):7198-7209. doi:10.1523/JNEUROSCI.4031-15.2016
18. Bowen M, Terreros G, Moreno-Gómez FN, Ipinza M, Vicencio S, Robles L, et al. The olivocochlear reflex strength in awake chinchillas is relevant for behavioural performance during visual selective attention with auditory distractors. *Sci Rep*. 2020;10(1):14894. doi:10.1038/s41598-020-71399-8
19. Wittekindt A, Kaiser J, Abel C. Attentional modulation of the inner ear: a combined otoacoustic emission and EEG study. *J Neurosci*. 2014;34(30):9995-10002. doi:10.1523/JNEUROSCI.4861-13.2014
20. Dragicevic CD, Marcenaro B, Navarrete M, Robles L, Delano PH. Oscillatory infrasonic modulation of the cochlear amplifier by selective attention. *PLoS One*. 2019;14(1):e0208939. doi:10.1371/journal.pone.0208939
21. Donoso-San Martín R, Leiva A, Dragicevic CD, Medel V, Delano PH. The corticofugal oscillatory modulation of the cochlear receptor during auditory and visual attention is preserved in tinnitus. *Front Neural Circuits*. 2024;17:1301962. doi:10.3389/fncir.2023.1301962
22. Lin FR, Albert M. Hearing loss and dementia - who is listening? *Aging Ment Health*. 2014;18(6):671-673. doi:10.1080/13607863.2014.915924
23. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, et al. Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(5):703-709. doi:10.1093/gerona/glw069
24. Paradela RS, Calandri I, Castro NP, Garat E, Delgado C, Crivelli L Y, et al. Population attri-

- butable fractions for risk factors for dementia in seven Latin American countries: an analysis using cross-sectional survey data. *Lancet Glob Health*. 2024;12(10):e1600-e1610. doi:10.1016/S2214-109X(24)00275-4
25. Vergara RC, Zitko P, Slachevsky A, San Martín C, Delgado C. Population attributable fraction of modifiable risk factors for dementia in Chile. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2022;14(1):e12273. doi:10.1002/dad2.12273
  26. Belkhiria C, Vergara RC, San Martín S, Leiva A, Martínez M, Marcenaro B, et al. Insula and Amygdala Atrophy Are Associated With Functional Impairment in Subjects With Presbycusis. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:102. doi:10.3389/fnagi.2020.00102
  27. Medel V, Delano PH, Belkhiria C, Leiva A, De Gatica C, Vidal V, et al. Cochlear dysfunction as an early biomarker of cognitive decline in normal hearing and mild hearing loss. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2024;16(1):e12467. doi:10.1002/dad2.12467
  28. Abdala C, Dhar S. Maturation and aging of the human cochlea: a view through the DPOAE looking glass. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2012;13(3):403-421. doi:10.1007/s10162-012-0319-2
  29. Sheppard A, Ralli M, Gilardi A, Salvi R. Occupational Noise: Auditory and Non-Auditory Consequences. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8963. doi:10.3390/ijerph17238963
  30. Belkhiria C, Vergara RC, San Martín S, Leiva A, Marcenaro B, Martínez M, et al. Cingulate Cortex Atrophy Is Associated With Hearing Loss in Presbycusis With Cochlear Amplifier Dysfunction. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:97. doi:10.3389/fnagi.2019.00097
  31. Wang Y, Li X, Ren F, Liu S, Ma W, Zhang Y, et al. High-Frequency Cochlear Amplifier Dysfunction: A Dominating Contribution to the Cognitive-Ear Link. *Front Aging Neurosci*. 2022;13:767570. doi:10.3389/fnagi.2021.767570.