

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Impacto de las características clínicas y severidad de la enfermedad de Parkinson sobre la capacidad auditiva.”

Por

Dr. Germán Armando Soto Galindo

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO**

JULIO, 2022

“Impacto de las características clínicas y severidad de la enfermedad de Parkinson sobre la capacidad auditiva.”

Aprobación de la tesis:



Dr. José Luis Treviño González
Director de la tesis



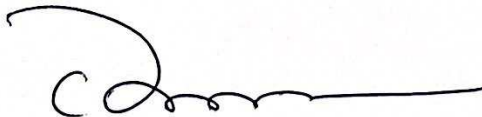
Dra. Josefina Alejandra Morales del Ángel
Coordinador de Enseñanza



Dr. Rosmaí Cortés Ponce
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Treviño González
Profesor Titular del Programa



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis pacientes, familia y maestros...

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	6
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	8
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	10
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	11
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	12
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	16
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	21
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	25
Capítulo IX	
10. BIBLIOGRAFÍA	26

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Umbrales auditivos en pacientes con EP de diferentes severidades.	19
2. Umbrales auditivos en pacientes con EP con y sin disfunción cognitiva.	19
3. Umbrales auditivos entre los pacientes con EP y el grupo control.	20
4. Prevalencia de hipoacusia entre los pacientes con EP y el grupo control.	20

RESUMEN

Objetivo. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), analizar la influencia de sus características clínicas y compararla con un grupo control.

Métodos. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con EP de la base de datos del Servicio de Otorrinolaringología. Se identificaron los datos demográficos, diagnóstico y severidad de la EP según la clasificación de Hoen y Yahr, su evaluación cognitiva según el Montreal Cognitive Assesement, exploración otorrinolaringológica completa y sus audiometrías y timpanometrías. Se incluyó un grupo control sin EP para la comparación de la capacidad auditiva.

Resultados. En los pacientes con EP, en bajas frecuencias (125-250 Hz), se observó pérdida de audición en 2% y el umbral de audición promedio fue de 16.9 dB; en frecuencias medias (500-3000Hz) 50% y 20.7 dB; y en altas frecuencias (4000-8000Hz) 80% y 41.1 dB. Los pacientes con EP en estadio leve tenían umbrales auditivos más altos en todas las frecuencias en comparación con aquellos con grados moderados a severos. Los pacientes con deterioro cognitivo tenían umbrales auditivos más altos. Los pacientes con EP reportaron una mayor prevalencia y umbrales auditivos más altos que el grupo de control.

Conclusiones. Hasta el 80% de los pacientes con EP tenían pérdida auditiva en altas frecuencias. Los pacientes con deterioro cognitivo mostraron una peor audición en comparación con los pacientes con cognición normal.

Existe una mayor disfunción auditiva en pacientes con EP leve en comparación con estadios moderados-severos. Finalmente, los umbrales de audición y la prevalencia de la pérdida auditiva en los pacientes con EP fueron significativamente más altos en comparación con un grupo de control.

Palabras clave: Parkinson, hipoacusia, umbrales de audición, cognición, sordera.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo crónico que resulta de la destrucción idiopática de neuronas dopaminérgicas en la vía nigroestrada. Los pacientes manifiestan síntomas motores como bradicinesia, temblor en reposo, rigidez y alteraciones de la marcha. También se describen síntomas no motores como hiposmia, trastornos del sueño, trastornos neuropsiquiátricos y trastornos gastrointestinales disautonómicos, síntomas que pueden preceder a las manifestaciones motoras. [1]

Las enfermedades neurológicas son la causa más frecuente de discapacidad en todo el mundo y la EP es la patología de más rápido aumento en su incidencia, según Global Burden of Disease. Varios factores influyen en esta tasa de aumento, incluido el envejecimiento de la población y el aumento de la longevidad. Según estudios recientes, la prevalencia de la enfermedad de Parkinson podría superar los 17 millones para 2040. [2,3]

Existe evidencia de una correlación entre la pérdida auditiva y la enfermedad de Parkinson. Al realizar evaluaciones auditivas en pacientes con EP utilizando potenciales evocados auditivos y audiometrías de tonos puros, se ha encontrado un aumento significativo en los umbrales auditivos en audiometrías de tonos puros en las frecuencias de 4000 a 8000 Hz y un aumento estadísticamente significativo en diferentes estudios en la latencia de onda V en los potenciales evocados auditivos, lo que sugiere la existencia de una participación de las vías auditivas del tronco encefálico. [4]

Existen estudios que apoyan y otros que rechazan la evidencia de mayor disfunción auditiva para altas frecuencias, afectación de las vías auditivas del tronco encefálico, disfunción auditiva como un nuevo síntoma no motor, y la discapacidad para identificar sonidos en frecuencias específicas dificultando comprender el lenguaje en la EP. Debido a las inconsistencias en la evidencia reportada, varios autores recomiendan continuar investigando la relación entre la disfunción auditiva y la EP. [5,6]

El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de hipoacusia neurosensorial en pacientes con EP, analizar cómo las características clínicas de los pacientes afectan la gravedad de la hipoacusia y compararla con un grupo control.

Hipótesis

Hipótesis alterna

La hipoacusia neurosensorial se relaciona positivamente con la severidad de la Enfermedad de Parkinson.

Hipótesis nula

La hipoacusia neurosensorial no se relaciona positivamente con la severidad de la Enfermedad de Parkinson.

Objetivos

Objetivo General

Determinar la relación que guarda la presencia de hipoacusia neurosensorial con la severidad de la Enfermedad de Parkinson.

Objetivos específicos

Identificar la prevalencia de la hipoacusia neurosensorial en pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Describir las características de la hipoacusia neurosensorial.

Definir la intensidad de la hipoacusia neurosensorial.

Evaluar los factores de riesgo asociados al desarrollo de la hipoacusia en la Enfermedad de Parkinson.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la base de datos del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL y se identificó a los pacientes compatibles con los criterios de inclusión y exclusión que serán expuestos en este apartado. Se incluyó a todos los pacientes que tuvieran un estadiaje de la severidad de la enfermedad por parte del servicio de neurología conforme a los criterios de Hoehn y Yahr, la evaluación del Movement Disorder Scale - Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) y la escala de actividades de la vida diaria de Schwab & England quedando anexados en el expediente clínico. Además de los resultados de las evaluaciones neurológicas, debió estar documentada su capacidad auditiva mediante audiometría convencional, altas frecuencias y logaudiometría y timpanometría. Todos los datos de obtuvieron de la base de datos del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y después se analizarán utilizando el programa SPSS v.20.

El estadiaje de la EP mediante los criterios de Hoehn y Yahr clasifica los pacientes en 5 estadios. El estadio 1: enfermedad exclusivamente unilateral o sin afectación funcional o con mínima afectación, el estadio 2: afectación bilateral o axial o sin alteración del equilibrio, el estadio 3: enfermedad bilateral o discapacidad leve a moderada o alteración de los reflejos posturales, el estadio 4: enfermedad gravemente incapacitante o aún capaz de caminar o

permanecer en pie sin ayuda y el estadio 5: confinamiento en cama o silla de ruedas si no tiene ayuda.

La evaluación de MDS-UPDRS clasifica a los pacientes conforme a una puntuación del 0 al 4 (normal, slight, mild, moderate, severe) para cada ítem de los tres apartados: aspectos no motores de la vida diaria, aspectos motores de la vida diaria, exploración y complicaciones motoras.

El MoCA es una evaluación que se utiliza para identificar a los pacientes con discapacidades cognitivas. El valor normal de este instrumento es de 26 a 30 puntos y una cantidad menor indica discapacidad cognitiva. Este instrumento evalúa la atención y concentración del paciente, la memoria, las funciones ejecutivas, el lenguaje, las habilidades visoespaciales, el pensamiento conceptual, el cálculo y la orientación.

Las audiometrías convencional y de altas frecuencias y la logaudiometría se realizaron en una cámara sonoamortiguada, utilizando un audiómetro de altas frecuencias marca Interacustics modelo AC40, por una doctora con especialización en Audiología. La audiometría convencional consta de una serie de frecuencias que van desde 125kHz hasta 8000kHz y la de altas frecuencias de 8000 a 20000kHz. Las hipoacusias en la audiometría se clasificaron según la American National Standard Institute en leve de 21 a 40 dB, moderada de 41 a 60 dB, severa de 61 a 80 dB y profunda de >80 dB. En la logaudiometría, según la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, la capacidad auditiva se divide en cuatro categorías: A si discrimina >70% en <30 dB, B si discrimina >50% en un rango de 30 a 50 dB, C si discrimina >50% en >50 dB y D si discrimina <50% en nivel de dB. Las

timpanometrías son realizadas con un audiómetro de impedancia de la marca Interacustics modelo AT235, por una doctora con especialización en Audiología. La timpanometría consta de la gráfica de la onda, la complianza, el volumen del oído medio, la presión del oído medio y el reflejo estapedial.

El estudio se realizó en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL utilizando solamente su base de datos con el objetivo de evaluar los resultados de 72 pacientes. Se obtuvo una muestra significativa con un poder de 97.5%, confiabilidad del 95% obteniendo una Z_{α} de 1.96 y una precisión de .05% con base en los resultados de los reportes de la literatura reciente.

Cada caso se pareará con dos controles de misma edad y sexo para las audiometrías convencional y de altas frecuencias, que será obtenido de la base de datos del mismo servicio.

Las variables cuantitativas del estudio son el estadio de la EP dado por los criterios de Hoehn y Yahr; la escala de actividades de la vida diaria de Schwab & England; la puntuación de la Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS); la complianza de la membrana timpánica; la presión dentro del oído medio; el volumen del oído medio; presencia de reflejo estapedial; y los umbrales auditivos obtenidos de los resultados de las audiometrías. También se tomarán en cuenta las siguientes variables de una manera cuantitativa: edad; peso; talla; IMC; año de inicio de los síntomas de la EP; MOCA; la escala de actividades de la vida diaria de Schwab & England.

Las variables que se medirán de una manera cualitativa son las siguientes: el grado de hipoacusia por audiometría convencional de ambos oídos; la clasificación de discriminación en la logaudiometría; alergia a medicamentos; alcoholismo; tabaquismo; toxicomanías; diagnóstico de Diabetes Mellitus II; diagnóstico de Hipertensión Arterial; antecedente de consumo de ototóxicos; presencia de síntomas de alteraciones visuales, olfatorias, auditivas, gustativas, respiratorias, gastrointestinales, musculo esqueléticas, psiquiátricas; otoscopía bilateral; antecedentes heredofamiliares de EP; antecedentes heredofamiliares de temblor; y el tipo de inicio: rigidez/bradicinesia, temblor, alteración de la marcha/inestabilidad.

RESULTADOS

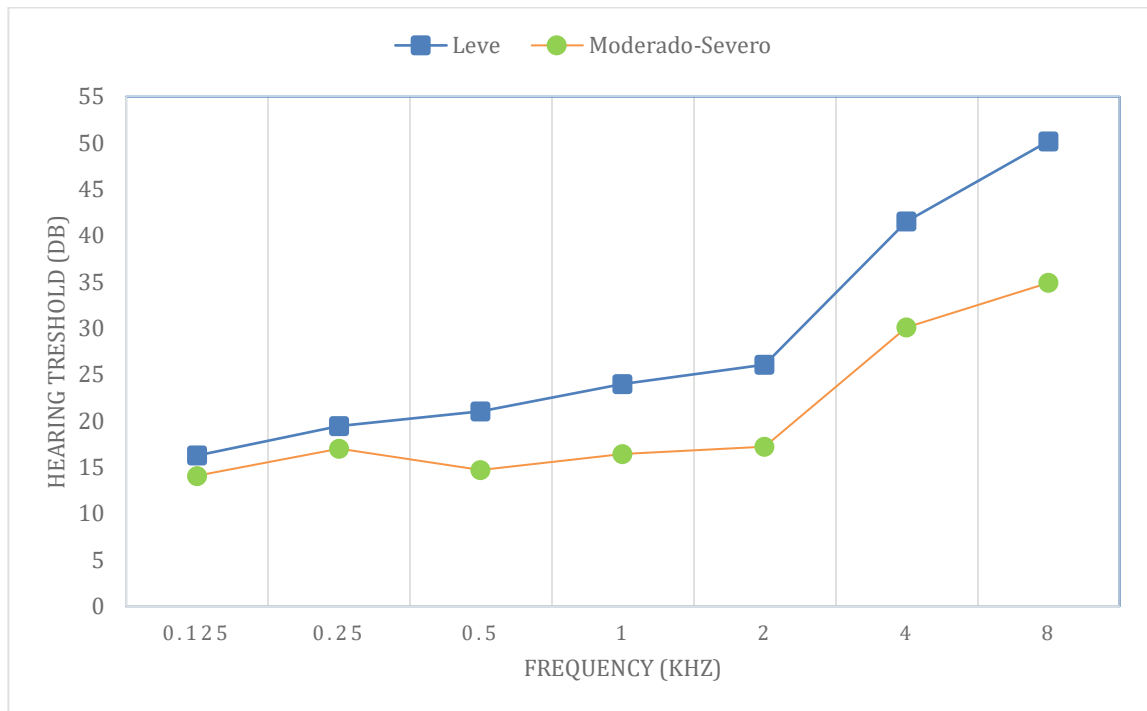
Se realizó un estudio extenso en la base de datos y expedientes de los pacientes con todos los criterios de inclusión. Se encontraron solamente 30 pacientes con enfermedad de Parkinson que cumplían con todos los criterios para continuar siendo evaluados en el presente trabajo.

Se evaluó un grupo de 30 pacientes con EP, 8 eran mujeres y 22 hombres. Las edades de los pacientes oscilaron entre los 46 y los 83 años, con una media de 67.1 años. Se reportó hipertensión arterial en 22 (73.3%) pacientes, estreñimiento en 16 (53.3%), hiposmia en 9 (30%), diabetes mellitus tipo 2 en 5 (16.6%), alucinaciones visuales en 3 (10%) y disgeusia en 3 (10%). Observamos hipoacusia neurosensorial en 6 (2%) pacientes en bajas frecuencias (125 - 250Hz), 15 (50%) en frecuencias medias (500 - 3000Hz) y 24 (80%) en altas frecuencias (4000 - 8000Hz). El umbral de audición promedio de los pacientes fue de 16.9 dB en frecuencias bajas, 20.7 dB en frecuencias medias y 41.1 dB en frecuencias altas.

Influencia de la severidad de la enfermedad de Parkinson

Se utilizó la clasificación de Hoehn y Yahr para determinar la gravedad de la enfermedad de los pacientes con EP en leve (1 y 2) y moderada-grave (3,4 y 5). Se reportaron diecinueve (63.3%) pacientes leves y 11 (36.6%) moderados-graves. Se encontró que en los tres rangos de frecuencia: baja, media y alta, los pacientes con un grado leve mostraron umbrales auditivos más altos. Sin embargo, solo en el rango de frecuencias medias (500-3000Hz) la diferencia fue significativa, como se muestra en la Figura 1.

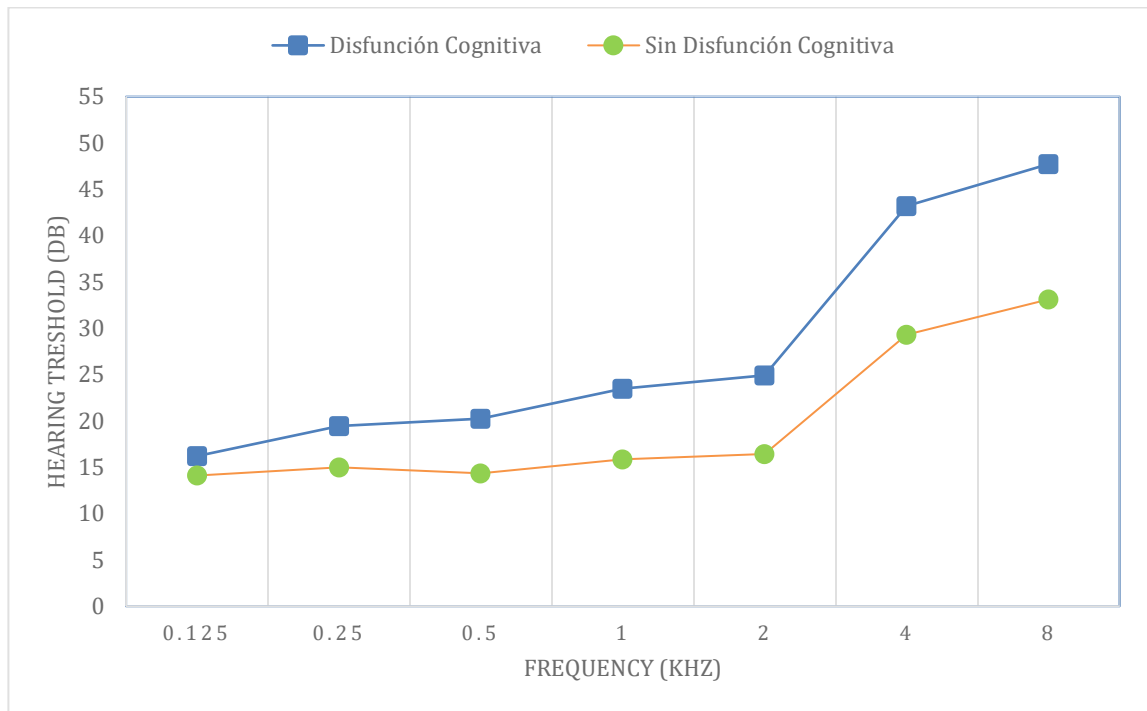
Figura 1. Comparación de los umbrales auditivos en pacientes con EP de diferentes severidades.



Influencia del deterioro cognitivo

Se utilizó el instrumento MoCA para clasificar a los pacientes con disfunción cognitiva. Se observaron 21 (70%) pacientes con deterioro cognitivo. La puntuación media de la evaluación fue de 23.5 puntos. Los umbrales de audición de estos pacientes se incrementaron en los tres rangos de frecuencia. En la Figura 2, se observa una diferencia estadísticamente significativa en las frecuencias medias (500 - 3000Hz).

Figura 2. Comparación de los umbrales auditivos de pacientes con EP con y sin alteraciones cognitivas.



Influencia del alcohol

Se identificaron 13 (43.3%) pacientes que reportaron beber alcohol de forma habitual. No se determinó la cantidad exacta de alcohol debido a su gran variabilidad y subjetividad. Sin embargo, aquellos que bebían al menos dos cervezas o copas de vino por semana se clasificaron en este grupo. Se encontraron umbrales auditivos significativamente más bajos ($p < 0.05$) en pacientes que bebían alcohol regularmente en comparación con aquellos que no bebían alcohol en las frecuencias media (500-3000Hz) y baja (125-250Hz).

Capacidad auditiva del grupo control

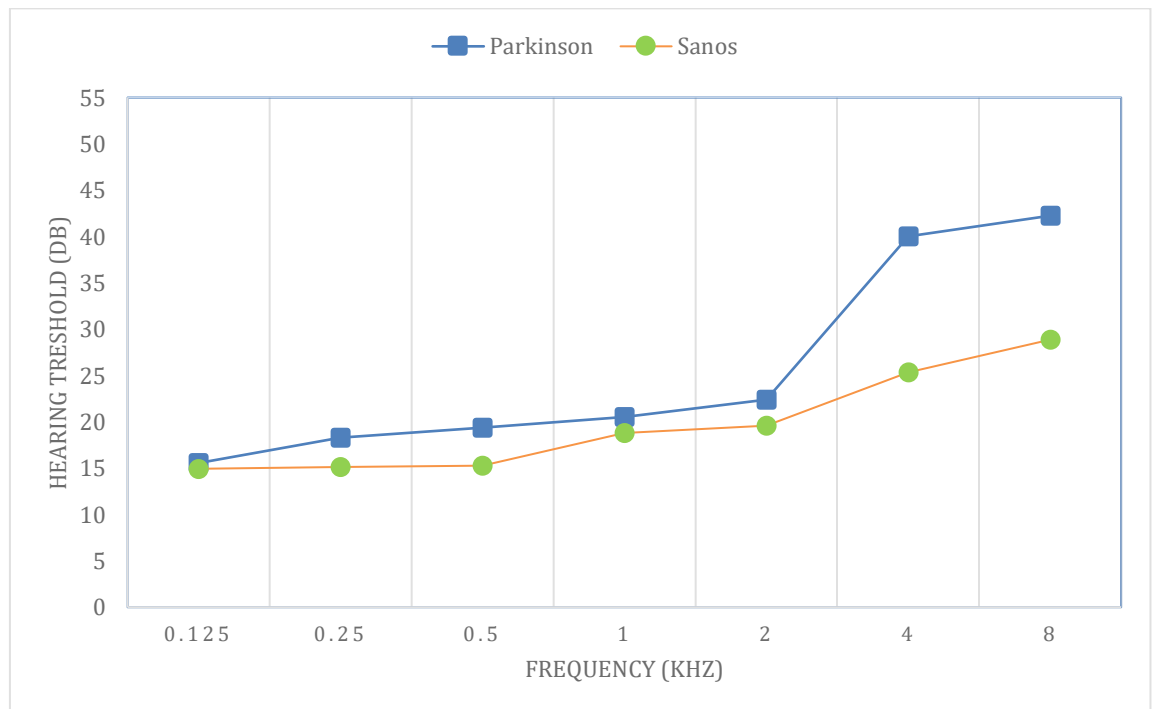
Se evaluó un grupo de 65 sujetos control, 37 eran mujeres y 28 hombres. Las edades de los sujetos oscilaron entre 51 y 82 años, con una media de 67.4 años. Observamos hipoacusia neurosensorial en 5 (7.7%) pacientes en

frecuencias bajas (125-250Hz), 9 (13.8%) en frecuencias medias (500-3000Hz) y 14 (21.5%) en frecuencias altas (4000-8000Hz). El umbral de audición promedio de los pacientes fue de 15 dB en frecuencias bajas, 17.9 dB en frecuencias medias y 27.1 dB en frecuencias altas.

Comparación de la capacidad auditiva

Comparamos estadísticamente la capacidad auditiva de pacientes con enfermedad de Parkinson y sujetos control mediante audiometrías de tonos puros. Los umbrales de audición de frecuencia baja, media y alta de los pacientes con EP fueron más altos que los sujetos control con una diferencia estadística significativa, como se ilustra en la Figura 3.

Figura 3. Comparación de los umbrales auditivos entre los pacientes con EP y el grupo control



El número de sujetos con pérdida auditiva también fue significativamente menor en los pacientes con EP, especialmente en las frecuencias más bajas, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Prevalencia de hipoacusia entre los pacientes con EP y el grupo control.

Rango de Frecuencias	Pacientes con EP (n=30)	Grupo Control (n=65)	p – Valor
Bajas (125 – 250Hz)	6 (2%)	5 (7.7%)	0.031
Medias (500 – 3000Hz)	15 (50%)	9 (13.8%)	0.009
Altas (4000 – 8000Hz)	24 (80%)	14 (21.5%)	0.004

DISCUSIÓN

El grupo de estudio de pacientes con EP mostró alteraciones auditivas significativas. A través del análisis detallado de los estudios audiométricos, se destaca la hipoacusia en pacientes con EP, principalmente en altas frecuencias (4000-8000Hz). Los resultados de este trabajo reportan una diferencia estadísticamente significativa en los umbrales de audición en las frecuencias medias (500-3000Hz) entre los grupos con estadios leves y moderados - severos. Clínicamente, las frecuencias medias representan una mayor relevancia debido a que la mayoría de los estímulos auditivos de la vida diaria se encuentran en este rango.

Al comparar la audiometría de tonos puros del grupo de pacientes con EP y el grupo de controles sanos, los pacientes con EP tenían una menor capacidad auditiva. Los umbrales auditivos de los pacientes con EP fueron significativamente más altos que los de los controles. Incluso, la prevalencia de hipoacusia de los pacientes con EP fue mayor que en el grupo de control.

No se puede descartar la posibilidad de que la presbiacusia sea responsable de alteraciones audiométricas en pacientes con EP. Las observaciones de este trabajo demuestran una mayor progresión de la hipoacusia hacia frecuencias medias (500-3000Hz) en estadios leves en comparación con estadios más avanzados en pacientes con EP.

Varias grandes series muestran evidencias de hipoacusia neurosensorial en pacientes con EP, una de ellas considera esta entidad como un síntoma no motor de la EP. [7] Otro trabajo que respalda esta afirmación muestra una serie

de pacientes recién diagnosticados con EP y probados con audiometría y productos de distorsión en emisiones otoacústicas. La evaluación mostró un aumento en ambas medidas en comparación con el grupo de control. Después de la administración del tratamiento con levodopa, los pacientes fueron reevaluados y encontraron que solo las emisiones otoacústicas y los productos de distorsión mejoraron significativamente. [8] Otra investigación con más de cien pacientes encontró que existe un déficit auditivo en la EP evaluado mediante audiometría tonal. En este, se observó que la pérdida auditiva fue más intensa en las frecuencias altas en comparación con un grupo de control. [9] De manera similar, en nuestro estudio, la presencia de hipoacusia se observó en la mitad de los pacientes con EP en frecuencias medias y hasta en un 80% en frecuencias altas. Nuestro estudio aporta la determinación de la intensidad del déficit auditivo, encontrando un umbral de audición promedio de más de 41 dB en altas frecuencias en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Algunos autores consideran el consumo de alcohol como un factor de riesgo para desarrollar hipoacusia. Otros investigadores lo clasifican como un factor que no tiene ningún efecto sobre esta entidad. [10] Sin embargo, estudios recientes han mostrado evidencia de que el consumo leve de alcohol tiene un efecto protector, reduciendo el riesgo de desarrollar pérdida auditiva. Uno de ellos, con más de cuatro mil participantes, sostiene que la probabilidad de sufrir un déficit auditivo disminuye en el grupo de consumidores de alcohol, y aún más en las mujeres. [11] Un estudio multicéntrico que evaluó a más de 164 mil sujetos mostró de la misma manera que el consumo de alcohol reduce el riesgo de hipoacusia, incluso cuando los sujetos estuvieron expuestos al tabaco. [12]

Los resultados del presente trabajo coinciden con los reportados recientemente en la literatura, mostrando umbrales de audición más bajos en todos los rangos de frecuencia en pacientes que consumieron alcohol. Sin embargo, solo se reportaron con una diferencia estadísticamente significativa en los rangos de frecuencia medios (500-3000Hz) y bajos (125-250Hz). Estas observaciones demuestran que el consumo de alcohol protege contra el riesgo de pérdida auditiva en las frecuencias clínicamente más relevantes.

En el momento del estudio, no se encontró evidencia de evaluaciones auditivas y la relación con la severidad de la EP. Hay informes que demuestran la influencia de neurotransmisores como la dopamina en la vía auditiva. Uno de ellos revisa la vía auditiva completa y concluye que, a pesar de la fuerte influencia de los neurotransmisores en ella, se necesitan más estudios para comprender la organización de la vía auditiva central y sus efectos potencialmente terapéuticos. [13] Otro estudio que apoya esta afirmación muestra que la dopamina funciona como un modulador de neurotransmisores e influye directamente en las neuronas de la vía auditiva. [14] Los resultados obtenidos de nuestro estudio muestran que cuanto más severa es la EP, más bajos son los umbrales auditivos. Sin embargo, solo en el rango de frecuencia media (500-3000 Hz) se encontró una diferencia significativa. Aunque la dopamina juega un papel importante en la vía auditiva, la razón de estas observaciones no está clara. Se necesitan más estudios para esclarecer el motivo de estos resultados, teniendo en cuenta los medicamentos que suelen ser individualizados y los factores de confusión que están presentes en cada sujeto. Alentamos a nuestros colegas a continuar con este tema de

investigación, especialmente para definir la influencia de los fármacos antiparkinsonianos en la capacidad auditiva.

Se ha demostrado en una variedad de estudios que la disfunción cognitiva está relacionada con la audición. Uchida y col. resumen cuatro teorías para explicar esta relación y todos coinciden en que cuanto mayor es el déficit auditivo, mayor es la disfunción cognitiva. [15] Se ha demostrado que los sujetos con discapacidad auditiva dan como resultado una escala MoCA más baja en comparación con los sujetos con audición normal, lo que demuestra la relación entre la disfunción cognitiva y la pérdida auditiva. [16] Dos estudios más revisaron sujetos con pérdida auditiva que informaron disfunción cognitiva y los reevaluaron después de realizar implantes cocleares, mejorando significativamente sus funciones cognitivas. [17] Asimismo, una revisión sistemática y un metaanálisis a través de la evaluación de nueve trabajos demuestran con significación estadística que el entrenamiento auditivo mejora la función cognitiva. [18] Los resultados del presente estudio muestran umbrales auditivos más altos en pacientes con disfunción cognitiva. Sin embargo, solo en el rango de frecuencia media (500-3000Hz) se observó significación estadística. Las observaciones del presente trabajo coinciden con la literatura al evidenciar la relación que existe entre disfunción cognitiva y déficit auditivo.

CONCLUSIÓN

El trabajo demuestra la presencia de hipoacusia en el 50% de los pacientes con EP en frecuencias medias y hasta en un 80% en frecuencias altas. Se encontró déficit cognitivo asociado con hipoacusia neurosensorial. Se reportó mayor disfunción auditiva en pacientes clasificados con EP leve en comparación con aquellos con estadios moderados y severos. Los umbrales auditivos y la prevalencia de hipoacusia en los pacientes con EP fueron significativamente mayores en comparación con el grupo control. El equipo de investigación sugiere más estudios para aumentar el conocimiento en este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Munhoz RP, Moro A, Silveira-Moriyama L, Tieve HA. Non-motor signs in Parkinson's disease: A review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 ;73:454-62.
2. Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017 ;16:877-897.
3. Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2018 ;8:3-8.
4. Fradis M, Samet A, Ben-David J, Podoshin L, Sharf B, Wajsbort J, et al. Brainstem Auditory Evoked Potentials to Different Stimulus Rates in Parkinsonian Patients. *Eur Neurol.* 1988 ;28:181-6.
5. Troche J, Troche M, Berkowitz R, Grossman M, Reilly J. Tone Discrimination as a Window into Acoustic Perceptual Deficits in Parkinson's Disease. *Am J Speech Lang Pathol.* 2012 ;21:258-63.
6. Zeigelboim BS, Klagenberg KF, Muñoz MB, Gorski LP, Tieve HA, Santos RS. Evaluation of the Central Hearing Process in Parkinson Patients. *Intl Arch Otorhinolaryngol.* 2011 ;15:189-94.
7. Lai S, Liao K, Lin CL, Lin CC, Sung FC. Hearing loss may be a non-motor feature of Parkinson's Disease in older people in Taiwan. *Eur J Neurol.* 2014 ;21:752-7.
8. Pisani V, Sisto R, Moletti A, Di Mauro R, Pisani A, Brusa L. An investigation of hearing impairment in de-novo Parkinson's disease patients: a preliminary study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 ;21:987-91.

9. Vitale C, Marcelli V, Alocca R, Santangelo G, Riccardi P, Erro R. Hearing Impairment in Parkinson's Disease: Expanding the Nonmotor Phenotype. *Mov Disord.* 2012 ;27:1530-5.
10. Curhan S, Eavey R, Shargorodsky J, Curhan G. Prospective Study of Alcohol Use and Hearing Loss in Men. *Ear Hear.* 2011 ;32:46-52.
11. Yuan-Yung L, Hsin-Chien C, Wen-Sen L, Li-Wei W, Wang CH, Lee JC, et al. Gender Differences in the Association between Moderate Alcohol Consumption and Hearing Threshold Shifts. *Sci Rep.* 2017 ;7:2201-8.
12. Dawes P, Cruickshanks K, Moore D, Edmondson-Jones M, McCormack A, Fortnum H, et al. Cigarette Smoking, Passive Smoking, Alcohol Consumption, and Hearing Loss. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2014 ;15:663-74.
13. Hernandez-Zamora E, Poblano A. La vía auditiva: niveles de integración de la información y principales neurotransmisores. *Gac Med Mex.* 2014 ;150:450-60.
14. Fyk-Kolodziej B, Shimano T, Gafoor D, Mirza N, Griffith RD, Tzy-Wen G, et al. Dopamine in the auditory brainstem and midbrain: co-localization with amino acid neurotransmitters and gene expression following cochlear trauma. *Front Neuroanat.* 2015 ;9:88-105.
15. Uchida Y, Sugiura S, Nishita Y, Saji N, Sone M, Ueda H. Age-related hearing loss and cognitive decline - The potential mechanisms linking the two. *Auris Nasus Larynx.* 2018 ;46:1-9.
16. Saunders G, Odgear I, Cosgrove A, Frederick M. Impact of Hearing Loss and Amplification on Performance on a Cognitive Screening Test. *J Am Acad Audiol.* 2018 ;29:648-55.

17. Jayakody D, Friedland P, Nel E, Martins R, Atlas MD, Sohrabi HR. Impact of Cochlear Implantation on Cognitive Functions of Older Adults: Pilot Test Results. *Otol Neurotol*. 2017 ;38:289-95.

18. Lawrence B, Jayakody D, Henshaw H, Ferguson M, Eikelboom RH, Loftus AM, et al. Auditory and Cognitive Training for Cognition in Adults With Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trends Hear*. 2018 ;22:1-20.