



LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL COMO CAUSA DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL

Maria Grazia Foglia Fernández

Dipòsit Legal: T.1563-2013

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Maria Foglia Fernández

La disfunción endotelial como causa de hipoacusia neurosensorial

TESIS DOCTORAL

Departament de Medicina i Cirurgia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

2013

Autor:
Maria Foglia Fernández

Títol de la tesi:
La disfunció endotelial como causa de hipoacusia
neurosensorial

Tesis doctoral dirigida por el el Prof. Lluís Masana i Marín

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Departament de Medicina i Cirurgia



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

2013



Autorització del director de la tesi doctoral

DADES IDENTIFICATIVES DE LA TESI DOCTORAL	
Títol de la tesi doctoral LA DISFUNCIÓ ENDOTELIAL COMA CAUSA DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL	
Doctorand/a MARIA FOGLIA FERNÁNDEZ	
Programa de Doctorat / Programa Oficial de Postgrau RECERCA EN CIRURGIA DE LA PATOLOGIA DE CAP I COLL	
Departament MEDICINA I CIRURGIA	Grup de recerca
Director/a PROF. LLUÍS MASANA I MARÍN	Correu electrònic del Director/a luis.masana@urv.cat

INFORME DEL DIRECTOR DE TESI		
Els (co)director/s sotassignats emeten l'informe de la tesi doctoral presentada a tràmit de dipòsit, en base a la revisió dels següents elements de qualitat:		
	SI	NO
La tesi consisteix en un treball original de recerca	X	
El títol reflecteix acuradament el contingut de la tesi	X	
Les hipòtesis i/o els objectius de la tesi estan clarament formulats	X	
La metodologia està descrita	X	
Hi consta el procediment	X	
Hi consten els resultats i la discussió dels mateixos	X	
Les conclusions de la tesi corresponen a les hipòtesis i/o objectius formulats	X	
La bibliografia està ben reflectida	X	
D'aquesta tesi es deriven les següents aportacions científiques:		
Estudi original de la relació entre la funció auditiva i la funció vascular mesurada amb petita artèria. La funció auditiva es correlaciona amb paràmetres de rigidesa arterial. La funció auditiva es correlaciona amb alteracions metabòliques. No hem pogut observar un impacte positiu dels canvis d'estil de vida sobre la funció auditiva		

I en conclusió, s'emet l'informe FAVORABLE pel tràmit de dipòsit de la tesi doctoral i posterior defensa pública.

Reus, 12 de juliol de 2013

El director de la tesi doctoral

Prof. Lluís Masana i Marín

Agradecimientos

A mis padres, que desde pequeña han creído en mí. Ellos han sabido trasmitirme confianza en mis capacidades y me han dado la fuerza para conseguir todo lo que me proponía.

A Santi, que ha crecido conmigo y me ha acompañado desde que recuerdo dándome su apoyo incondicional y su amor.

A nuestros hijos, Oriol y Aina, que me alegran la vida cada instante y con los que querría estar más tiempo para demostrarles todo lo que les quiero.

A Jordi Enjuanes, mentor, compañero y amigo, al que sigo añorando.

A Marta Sandoval, que desde el inicio me ha animado a seguir con este trabajo, y que sabía desvanecer los momentos de desespero.

A las personas de la Unidad de Recerca de Lípids i Arteriosclerosi, a las de la Unidad de Medicina Vasculard i Metabolisme y a las del Servicio de Medicina Interna del Hospital Sant Joan que me han ayudado en todo momento a poder llevar a cabo este trabajo.

A Rosa Cos que propició la gestación de la idea y en los inicios del proyecto me ayudó a darle forma trabajando junto a mí de forma incansable.

A las personas del departamento de Ciencias Médicas Básicas de la URV, y en especial a las de la Unidad de Medicina Preventiva que siempre han estado a mi lado desgranando resultados incluso a horas intempestivas.

A Mari Montuenga, siempre dispuesta a realizar cualquier tarea que le pida y que ha practicado todas las pruebas audiométricas con conocimiento y buen humor.

A mis enemigos, que me estimulan a superarme cada día.

A mis amigos, que se alegran de mis éxitos, con cariño me soportan y hacen mi vida más feliz.

Y, por supuesto, a Lluís Masana. Por enseñarme, a veces desde mis sueños incluso, a ver en la oscuridad de la Ciencia y ayudarme a ser mejor profesional.

Índice de abreviaturas



Aix	Índice de aumento
AOP	Amplitud de onda de pulso
CV	Cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
ECV	Enfermedad cardiovascular
eNOS	Sintasa de óxido nítrico
FMD	Dilatación mediada por flujo
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
FRS	Framingham Risk Score
GIM	Grosor íntima-media
GIMc	Grosor íntima-media carotídeo
HDL	High-density lipoprotein/Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
HOMA	Homeostasis model assesment
ICAM1	Molécula de adhesión intercelular 1
IL1	Interleucina 1
IL6	Interleucina 6

IAB	Impedimento auditivo binaural
ITB	Índice tobillo-brazo
LDL	Low-density lipoprotein
LDLox	Lipoproteínas LDL oxidadas
ON	Óxido nítrico
PAT	Tonometría arterial periférica
PCR	Proteína C reactiva
PCRus	Proteína C reactiva ultra sensible
RHI	Índice de hiperemia reactiva
RC_s	Riesgo cardiovascular según Score
RC_f	Riesgo cardiovascular según Framingham
RC_r	Riesgo cardiovascular según Regicor
SM	Síndrome metabólico
Tg	Triglicerydes/Triglicéridos
TNF_α	Factor de necrosis tumoral
VCAM1	Molécula de adhesión vascular 1
VOP	Velocidad de la onda de pulso

Índice



1. INTRODUCCIÓN

- 1.1 Justificación del proyecto
- 1.2 Anatomía de la cóclea
- 1.3 Fisiología de la audición. Función auditiva. Cálculo de la función auditiva. Definición de hipoacusia. Causas de hipoacusia
- 1.4 Fisiología endotelial. Función endotelial. Medidas de la función endotelial. Otras medidas de arteriosclerosis subclínica
- 1.5 Concepto y evaluación de riesgo cardiovascular global
- 1.6 Síndrome metabólico. Definiciones funcionales de hipertensión arterial, hiperglicemia, obesidad central y dislipemia

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- 2.1 Hipótesis operativa
- 2.2 Objetivo principal
- 2.3 Objetivos secundarios

3. MATERIAL Y MÉTODOS

- 3.1 Tipo de estudio
- 3.2 Definición de las variables. Variable principal. Variables secundarias

3.3 Selecció de pacients

3.4 Mètode. Grups de pacients: control, intervenció.
Evaluació inicial y al any de los paràmetros de estudio.

3.5 Mètodos estadísticos. Hipòtesis estadística

3.6 Aspectos ètics

4. RESULTADOS

5. DISCUSIÓ

6. CONCLUSIONES

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Formulario de recogida de datos ORL

8.2. Anexo 2. Informació de participació en el estudio.
Consentimiento informado

Introducción



1.1 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

El 10% de la población presenta algún grado de hipoacusia neurosensorial que en las últimas décadas ha ido progresando ligada a los cambios de hábitos que conlleva la industrialización del medio.

La mayoría de las hipoacusias neurosensoriales ocurren por lesión de del órgano de Corti y se denominan cocleopatías. También se pueden producir por afectación a nivel del n. coclear, de las vías acústicas o de la corteza cerebral.

La cóclea es un órgano terminal desde el punto de vista vascular al igual que el m. cardíaco o la retina por lo que ya desde los años setenta (1) se planteó como posible causa de la afectación de la función coclear la isquemia crónica o aguda producida por la lesión de los pequeños vasos que llegan a la estría vascular.

De hecho hay autores que se replantean la involución fisiológica de la función auditiva como causa de la presbiacusia que es el tipo de hipoacusia neurosensorial mayoritario en nuestra población con un 23% de la población entre 65-70 años afectada y hasta un 40% a los 75 años (2). Así, la causa de este deterioro de la función auditiva habría que buscarla en los factores de riesgo médicos como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, ... todos ellos factores de riesgo de afectación vascular con capacidad de lesionar el endotelio de los vasos cocleares (3,4)

La alteración endotelial se manifiesta como una anormal respuesta vasodilatadora y vasoconstrictora debido a la modificación en la síntesis y secreción de ON y endotelina entre otros. Además, facilita la respuesta inflamatoria en la pared vascular al aumentar la expresión de moléculas de adhesión.

Desde entonces todos estos factores han sido profusamente estudiados clínica y experimentalmente como causantes de disfunción de la vía auditiva (6,7,8) pero la correlación clínica entre la alteración de la función endotelial y el grado de hipoacusia está poco estudiada debido a la dificultad de la reproducibilidad de la medición de la función endotelial.

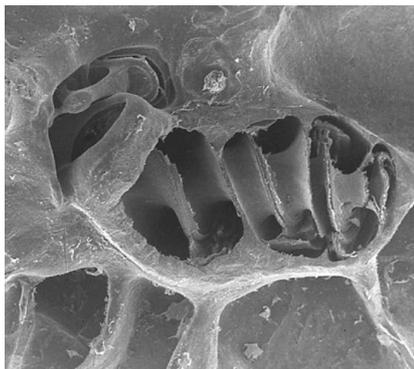
Nos ha parecido interesante plantear un estudio clínico prospectivo en nuestro medio que correlacione la audición de los pacientes con factores de riesgo vascular con la disfunción endotelial que presentan, de manera que un mejor conocimiento de la asociación de estos factores con la hipoacusia nos permita sentar las bases de una actuación preventiva activa sobre los hábitos de la población y así disminuir la incidencia de este tipo de hipoacusia que no tiene hoy en día un tratamiento curativo una vez instaurada.

1.2 ANATOMÍA DE LA CÓCLEA

La cóclea es la porción más anterior del oído interno y es en donde se encuentra ubicado el receptor auditivo. Tiene una parte ósea compacta excavada en el hueso temporal y una parte membranosa en su interior donde se encuentran las células sensoriales, entre laberinto óseo y membranoso hallamos un líquido de tipo extracelular de composición parecida al líquido cefalorraquídeo denominado perilinfa y en el interior del laberinto membranoso, bañando las estructuras nerviosas, se halla la endolinfa que es un líquido producido en la *stria vascularis* y de tipo endocelular. Los líquidos laberínticos contribuyen a la transmisión a las células sensoriales de la onda sonora que recibe la membrana oval, establecen un ambiente iónico adecuado (rico en potasio) en las zonas de transducción de las células sensoriales, generan entre ellos el potencial endococlear que es el potencial estático que participa en los intercambios iónicos durante la activación sonora y participan en el transporte de nutrientes y gases desde la sangre a los distintos tipos celulares de la cóclea.

La cóclea ósea está formada por un tubo arrollado en espiral que en el ser humano describe 2 y media a 2 y tres cuartos espiras en torno a un eje óseo denominado modiolos o columela de Breschet.

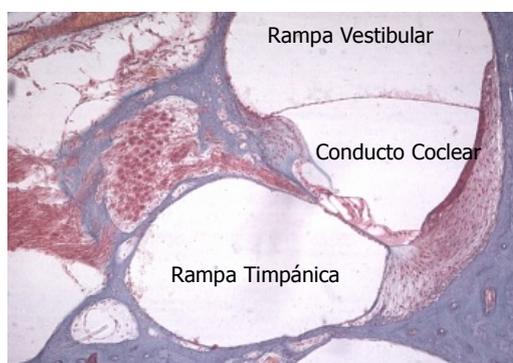
El eje del modiolos es oblicuo en los tres planos anatómicos pero por convenio internacional se considera que el ápex se sitúa superiormente y la base inferiormente. El modiolos presenta por fuera un canal donde se aloja el ganglio auditivo y en el centro el nervio auditivo. Los filetes nerviosos atraviesan la base de la cóclea por la lámina cribiforme de la fosita coclear y penetran en el conducto auditivo interno.



La cóclea membranosa es una estructura que se adapta al interior del laberinto óseo y que se comunica con el vestíbulo membranoso por el *canalis reuniens*, recibe el nombre de conducto coclear. Tiene forma de prisma triangular y también está enrollado espiralmente. Ocupa el espacio comprendido entre el borde libre de la lámina espiral y la lámina de los contornos, separando completamente las dos rampas

(vestibular y timpánica). Consta de una pared externa o ligamento espiral, una pared superior o membrana de Reissner y otra inferior o membrana basilar.

- Ligamento espiral: es un tracto de tejido conectivo que muestra dos eminencias, una superior o cresta vestibular donde se inserta la membrana de Reissner y una inferior o cresta basilar donde se inserta la membrana basilar. Algo por encima de esta cresta basilar existe un abultamiento llamado prominencia espiral por el que discurren grandes asas capilares. El ligamento espiral está tapizado por un epitelio denominado *stria vascularis*, constituido por tres capas y es el único epitelio de la economía que tiene vasos. Posee células secretorias, ricas en vesículas, que vierten su producto en la endolinfa del conducto coclear. La existencia de un notorio sistema vascular dentro de su trama presupone que esta estructura desempeña un papel metabólico-funcional de sustancial importancia dentro de los mecanismos bioquímico-eléctricos de la transducción de la energía sonora.



- Membrana vestibular de Reissner: finísima membrana bicelular que separa el conducto coclear de la rampa vestibular, tiene el cometido de separar la endolinfa de la perilinfa
- Membrana basilar. Órgano de Corti. Esta membrana separa el conducto coclear de la rampa timpánica. En su cara endolinfática se encuentra un epitelio especializado que recibe el nombre de órgano de Corti.

El órgano de Corti es el sistema receptor auditivo de los mamíferos. Está formado por dos tipos celulares principales, células sensoriales (ciliadas internas y externas) y células de soporte.

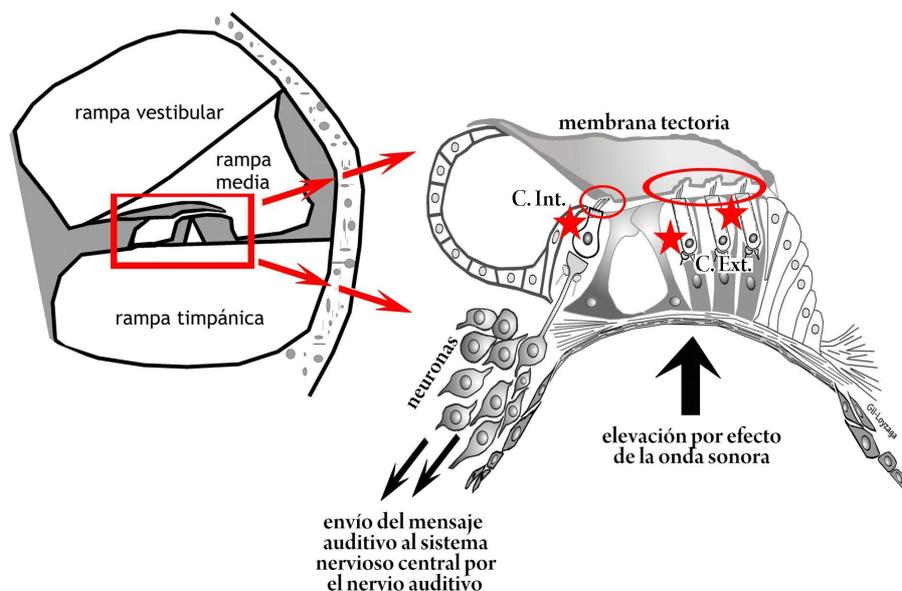
1. Células sensoriales. En los mamíferos se identifican dos tipos de células receptoras o sensoriales en el órgano de Corti: las células ciliadas internas, organizadas en una hilera única ubicada en el lado interno del túnel de Corti, y las células ciliadas externas, dispuestas en tres o más hileras al lado externo del túnel. Las células receptoras del receptor auditivo se denominan ciliadas porque presentan estereocilios en su superficie apical. Los estereocilios son una variedad de cilios sin capacidad cinética activa, que en su citoesqueleto presentan fundamentalmente microfilamentos y carecen de microtúbulos. Ambos tipos de células ciliadas tienen dos características comunes: 1) en el polo apical poseen numerosos estereocilios, aunque con ordenación

espacial distinta (los de las células ciliadas externas se disponen en V con el vértice orientado hacia la pared lateral y los de las internas se disponen en una hilera orientada según la espiral coclear), y 2) en su polo basal o sináptico reciben la inervación de las fibras aferentes y eferentes. Las células ciliadas presentan características morfofuncionales distintas; así, mientras las internas presentan un soma celular piriforme y sin capacidad contráctil, las externas muestran un cuerpo celular cilíndrico que responde con contracciones a la estimulación auditiva, de hecho su tamaño depende de la frecuencia que codifican, mediante unas proteínas contráctiles asociadas (prestina, actina y espectrina) . Las células ciliadas tienen un papel funcional muy preciso, ya que son transductores mecanobiológicos muy sensibles y capaces de transformar la energía mecánica, correspondiente a la onda sonora, en energía bioléctrica. Este fenómeno, denominado transducción mecanoeléctrica, permite que la información sonora se transforme en el oído interno en un mensaje auditivo que alcanza la corteza cerebral mediante la vía auditiva.



3rgano de Corti

2. Las células de soporte principales son las de Deiters, sobre las que se apoyan las c. ciliadas externas, y las de los pilares, responsables del mantenimiento de la estructura del tunel de Corti. No obstante, también existen otros muchos tipos de células epiteliales, como las de Hensen, Boetcher, ..., con menor relevancia funcional o estructural. Las células del 3rgano de Corti se encuentran cubiertas por una membrana acelular, la membrana tectoria, de revelante papel funcional, puesto que participa en la activaci3n de las células ciliadas a través de sus estereocilios anclados en ella.



Vascularització coclear i del òrgan de Corti. El cervell està irrigat per les dos caròtides internes i el tronco basilar (formato per les dos artèries vertebrals) que se unen en la base de cràneo formant el polígon de Willis. La **arteria auditiva interna** o laberíntica és rama de la arteria cerebelosa antero-inferior, aunque en alguns casos parte directament del tronco basilar. La arteria auditiva interna penetra per el conducte auditiu intern i en su fons se divideix en dos rams: la **arteria coclear comú** i la **arteria vestibular anterior**.

La arteria coclear comú entra en el conducte central de la columela i se divideix en arteria coclear principal i arteria vestiblo-coclear. La arteria vestibulo-coclear se ramifica en la arteria vestibular posterior i en els rams cocleares. La distribució de la vascularització és la següent:

- La a. coclear principal irriga tres cuartos de la cóclea, incluido el modiolo.
- Los ramos cocleares irrigan el cuarto basal de la cóclea y el modiolo adyacente.
- La a. vestibular anterior irriga la mácula del utrículo y una pequeña parte de la del sáculo, la cresta ampular y los conductos membranosos superior y horizontal, y la cara superior del utrículo y del sáculo.
- La a. vestibular posterior irriga la mácula del sáculo, la cresta y el conducto membranoso semicircular posterior y la cara inferior del utrículo y del sáculo.

La arteria auditiva interna y sus ramas son arterias terminales sin anastomosis con otros vasos del oído medio o endocraneales, por lo que la interrupción de su flujo causa un rápido deterioro en las estructuras del oído interno. A los 15 segundos de interumpido el aporte sanguíneo las fibras nerviosas se vuelven inexcitables; si la perturbación se mantiene, aparecen cambios degenerativos irreversibles y la muerte celular de las células ciliadas y de las neuronas del ganglio de Corti.

El sistema venoso está formado por las venas espirales anterior y posterior, que se unen en la extremidad basal de la cóclea para formar la vena modiolar común, que desemboca en el seno petroso inferior.

El sistema linfático está representado por los espacios endolinfáticos y perilinfático que están en comunicación con los

espacios subaracnoideos por el acueducto del vestíbulo y por el acueducto del caracol.

Inervación coclear y del órgano de Corti. La cóclea está inervada por fascículos: 1. Fascículos aferentes, constituidos por fibras que surgen de las células ciliadas y van al ganglio espiral de Corti para salir después por los orificios de la base de la columela juntándose para formar el nervio coclear. 2. Fascículos eferentes, es el haz eferente de Rasmussen y alcanza la cóclea procedente del complejo olivar superior, dividido en dos fascículos medial y lateral. 3. Simpáticos, eminentemente perivascuales aunque sin llegar a la estra vascular o a los capilares cocleares, procedentes de la cadena de ganglios cervicales. Recientemente se ha identificado un fascículo serotoninérgico que tanto por sus neuronas de origen como por su distribución periférica parece corresponder a una inervación eferente pero algo distinta de las descritas clásicamente y vinculada con los sistemas de alerta.

Formación del VIII par craneal (nervio cocleo-vestibular o estato-acústico). Los nervios utricular y sacular junto con los nervios ampulares de los conductos semicirculares forman el n. vestibular. Las raíces aferentes que surgen de las células ciliadas internas y externas de la cóclea van al ganglio espiral de Corti para salir después por los orificios de la base de la columela donde forman el n. coclear. Al unirse el n. vestibular y el n. coclear forman el VIII par craneal. Este nervio tiene una longitud total aproximada de 2.5 cm, 1.5 cm transcurre por el conducto auditivo interno y el

resto por la cisterna ponto-cerebelosa donde se relaciona con los pares craneales V, VI y VII hasta su entrada en el tronco del encéfalo por el surco bulbo-protuberancial a nivel de la fosita retroolivaria.

1.3 FISIOLÒGIA DE LA AUDICIÓ

La audició és la capacitat humana que nos permete percebre los sonidos del entorno y procesarlos, esto hace posible la identificaci3n de se~nales de alarma pero tambi3n poder disfrutar de la m~sica y comunicarnos con el exterior mediante el lenguaje hablado.

1.3.1. Propiedades f3sicas del sonido.

El sonido es una onda de presi3n que produce la vibraci3n de las part3culas del medio a trav3s del cual se desplaza. Tiene dos propiedades f3sicas fundamentales: frecuencia e intensidad. La frecuencia es el n~mero de veces que una part3cula oscila por unidad de tiempo cuando es sometida a una onda de presi3n, se mide en hercios (Hz). La intensidad es la energ3a que transporta la onda sonora y es proporcional a la amplitud del desplazamiento de las part3culas por el medio en el que se propaga el sonido, se mide en decibelios (dB).

El o3do humano detecta sonidos entre 20-20000 Hz, aunque las frecuencias de la voz est3n comprendidas principalmente entre 100 y 2000 Hz. El rango de intensidades audibles depende de la frecuencia pero est3 entre 0 y 120 dB que corresponde al umbral del dolor.

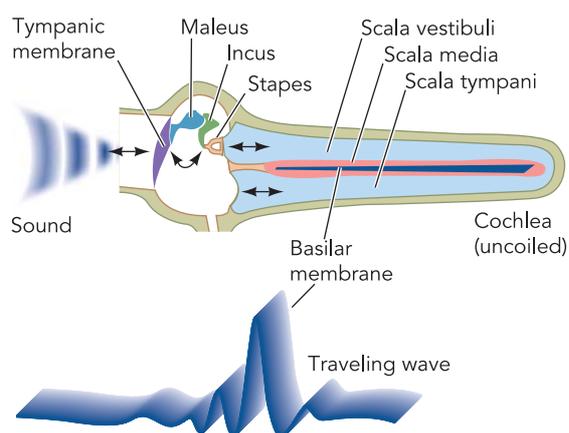
En nuestro medio los est3mulos sonoros no son puros, estan formados por ondas complejas que mezclan diferentes frecuencias e intensidades. En este sonido complejo tendremos una frecuencia fundamental que es la que posee mayor

energía y otras frecuencias múltiplo denominadas armónicos. El conjunto de armónicos de un sonido determinan el timbre que es una característica cualitativa dependiente de la fuente sonora.

1.3.2. Función auditiva.

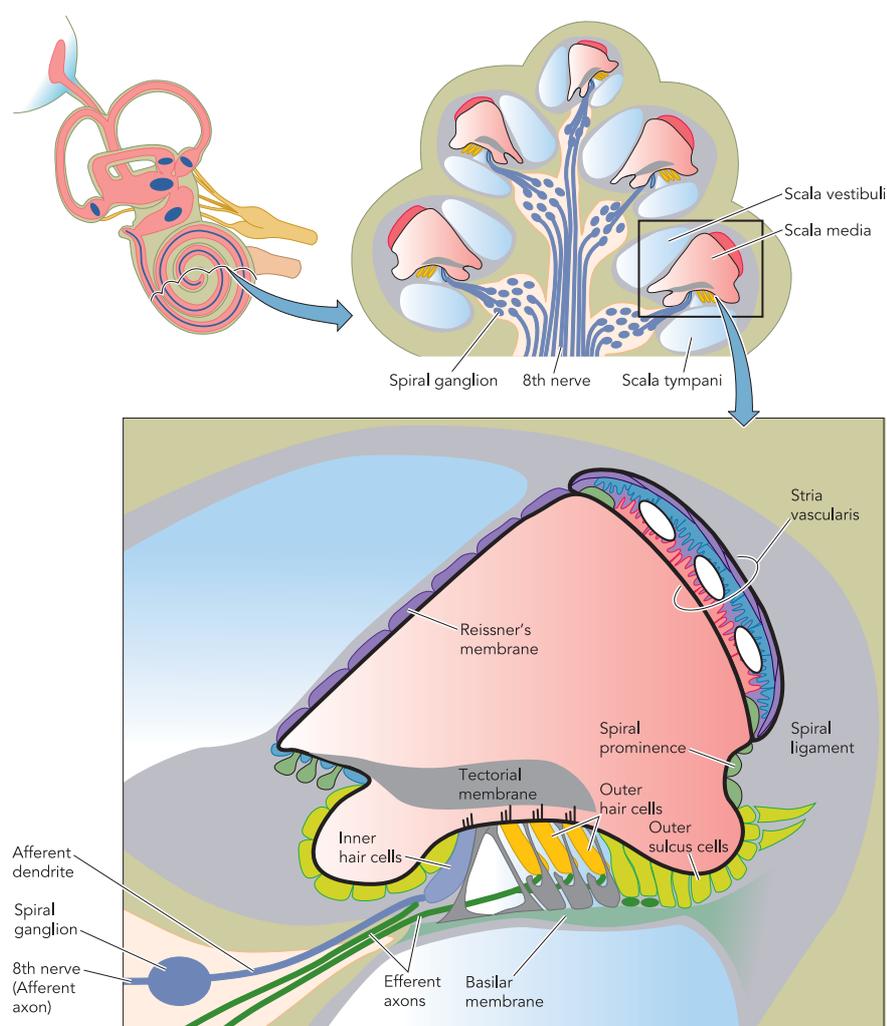
El proceso de la audición se inicia con la captación del sonido a nivel del oído externo. La onda sonora estimula el complejo tímpano-osicular y acaba movilizándolo la platina del estribo. Aquí el impulso sonoro que hasta ahora se transmitía en medio aéreo pasa a transmitirse a través del medio líquido que supone el oído interno. **Figura 1.**

Figura 1. Llegada de la onda sonora al medio líquido del oído interno (14)



En el oído interno la onda sonora acaba estimulando el órgano de Corti que es el responsable de la transducción mecanoeléctrica: la energía mecánica que llega estimula las células nerviosas y se transforma en energía bioeléctrica, se produce un potencial de acción que se conducirá por el nervio coclear hasta llegar al área auditiva del córtex cerebral. **Figura 2.**

Figura 2. Sección de la cóclea. Transducción sonora (14)



1.3.3. Fisiología coclear. Teoría tonotópica de von Békésy.

Es en la cóclea donde se encuentra el epitelio sensorial que permitirá la transducción del sonido. La energía acústica que le llega procedente del oído medio produce la vibración de los líquidos cocleares (endo y perilinfa) que a su vez induce la oscilación de la membrana basilar que necesariamente provoca un desplazamiento de todo el neuroepitelio auditivo y de los estereocilios de las células sensoriales. Los estereocilios están unidos entre sí por unos puentes proteicos del tipo de las cadherinas. Estos puentes están anclados a canales iónicos y la tracción produce que entren al interior celular iones de K^+ , hecho que despolariza la membrana basolateral de la célula. Esta despolarización tiene diferentes consecuencias según el tipo de célula ciliada donde se produce. En la célula ciliada externa se contrae la proteína motora prestina (SLC26A5) y se amplifica el estímulo mecánico (9, 10). En la célula ciliada interna se produce la salida de Ca^{++} y la liberación del neurotransmisor sobre los terminales periféricos de las neuronas ganglionares del n. auditivo. Este gradiente iónico se conoce como potencial endococlear (**Tabla 1**) y se mantiene de forma activa por la función de la estría vascular (11). La ausencia o interrupción del potencial endococlear tiene como resultado hipoacusia (12)

Tabla. 1. Composición de los líquidos cocleares respecto al plasma (13)

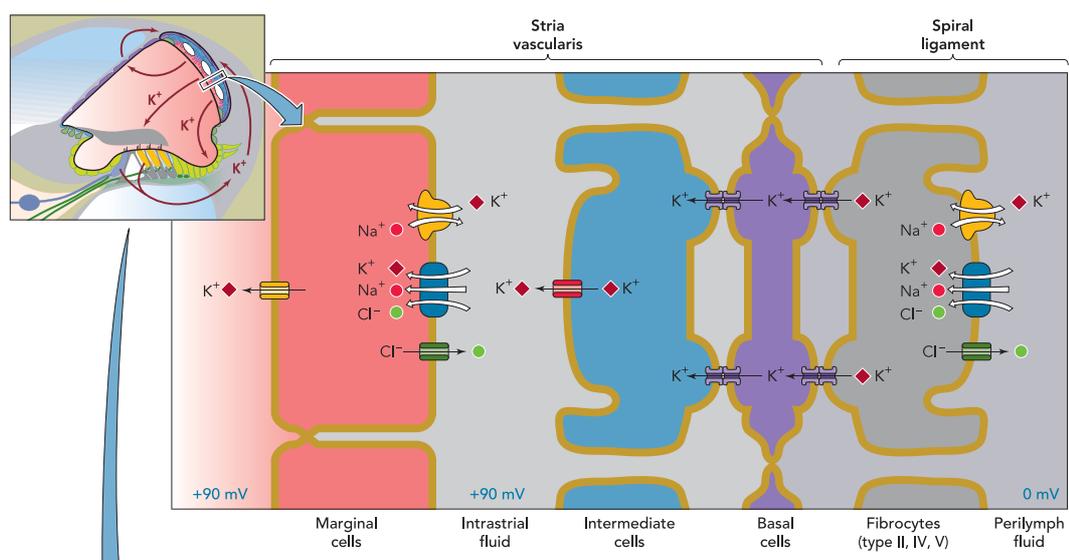
	Perilinf coclear	Endolinf coclear	Endolinf utrícular	Endolinf sacular	Fluido cerebroespinal	Plasma
Na⁺ mM	148	1.3	9	129	149	145
K⁺ mM	4.2	157	149	8-13	3.1	5.0
Cl⁻ mM	119	132	-	124	129	106
HCO₃⁻ mM	21	31	-	-	19	18
Ca⁺⁺ mM	1.3	0.023	0.25	-	-	2.6
Protein mg/dL	178	38	-	-	24	4238
pH	7.3	7.5	7.5	6.7-7.1	7.3	7.3

La estra vascular es uno de los tejidos más vascularizado del organismo y el único epitelio con vasos intraepiteliales. Está formada por epitelio estratificado en tres capas (marginal, intermedia y basal) bañado por una red de capilares. La capa marginal es la más interna y está en contacto con la endolinf, la capa basal es la más externa y está en contacto con los fibrocitos del ligamento espiral y por tanto con la perilinf. **Figura 3.**

El K^+ liberado por las células ciliadas es reciclado en la estria vascular y secretado de nuevo en la endolinfa.

En la cóclea, la energía necesaria para la trasducción mecanoeléctrica se obtiene de este potencial endococlear originado en la estria vascular, de esta forma se evita que pasen cerca de ella vasos sanguíneos cuya corriente provocaría un sonido mecánico interferente.

Figura 3. La estria vascular (14)



El proceso de forma global se entiende como audición y es medible en cada individuo mediante diferentes procedimientos. Uno de ellos es la audiometría tonal liminar que busca el mínimo sonido mediante la estimulación con un tono puro que es captado por el córtex auditivo. El resultado de la audiometría se refleja mediante un esquema que señala el umbral auditivo en decibelios para cada frecuencia estimulada. **Figura 4.**

	125	250	500	1000	2000	3000	4000	8000
	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz
VA OD								
VO OD								
VA OI								
VO OI								

Figura 4. Audiograma

VA OD. Vía aérea oído derecho

VO OD. Vía ósea oído derecho

VA OI. Vía aérea oído izquierdo

VO OI. Vía ósea oído izquierdo

- **Definición de hipoacusia.** Consideramos que una persona oye normalmente cuando su umbral auditivo para las frecuencias del audiograma tonal está entre cero y 30 dB. Se entiende por hipoacusia un umbral auditivo por debajo de 30 dB en el audiograma tonal. Existen diferentes grados de hipoacusia según su intensidad, hipoacusia leve (con umbral auditivo entre 30 y 50 dB), hipoacusia moderada (entre 50 y 70 dB), hipoacusia grave

(entre 70 y 90 dB) e hipoacusia profunda (por encima de 90 dB)

El deterioro o defecto auditivo es un término general para referirnos a la pérdida de la habilidad completa o parcial para oír por uno o ambos oídos y que conlleva una mayor o menor dificultad para la comunicación y el desarrollo de las competencias diarias, profesionales o sociales. La pérdida auditiva es una noción relativamente simple, ya que se refiere a la función del órgano auditivo tomado aisladamente.

- Cálculo de la deficiencia auditiva.

El deterioro auditivo se estima a partir de la audiometría tonal liminar (15). El establecimiento de la deficiencia auditiva a partir de pruebas verbales no resulta eficaz ya que estas pruebas requieren de aptitudes lingüísticas difíciles de controlar. Por otro lado, la fiabilidad de la respuesta puede ser muy baja si los materiales verbales no son presentados en la lengua o dialecto del paciente. Se han establecido fórmulas para cuantificar la deficiencia auditiva utilizando la audiometría tonal liminar. Algunas de las formulas más conocidas son:

Fórmula de la Asociación Médica Americana (AMA 1942) :

Formula que estima la pérdida auditiva basándose en los porcentajes obtenidos a partir de los umbrales auditivos en intervalos de octavas entre 256 Hz y 4095 Hz. La AMA también propone el método de Fowler-Sabine, actualizado con

especificación ANSI 1971 e ISO 64 la cual estudia las cuatro frecuencias fundamentales para el lenguaje: 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz y 4000 Hz. Se establecen distintos porcentajes para las diferentes intensidades en las cuatro frecuencias de acuerdo a la importancia que tiene cada una en la comprensión de la palabra. Sumando los porcentajes correspondientes a la pérdida en decibelios de las cuatro frecuencias se obtiene directamente el porcentaje de deterioro para cada oído.

Fórmula de la Administración de Veteranos (VA 1976) o Social Adequacy Index: Esta fórmula establece el impedimento auditivo a partir de la audiometría tonal, el rendimiento en discriminación auditiva y cuestionarios de técnicas de autoevaluación, estudiando las frecuencias 250Hz, 500Hz, 1000Hz, 2000Hz y 4000Hz. Establece los umbrales de normalidad en 26 dB HL (ANSI 1969) y la discriminación a un 92% en cada oído.

Fórmula del Comité de Audición, Bioacústica y Biomecánica de la National Academy of Ciencias (CHABA) : Se basa en la media de los umbrales auditivos en las frecuencias de 1000Hz, 2000Hz y 3000Hz. Estableciendo el umbral de normalidad a 35 dB HI.

Fórmula de la Academia Americana de Oftalmología y Otorrinolaringología (AAOO 1959) : Se aplican las medias de los

umbrales a 500 Hz, 1000 Hz y 2000 Hz para determinar el mínimo y máximo deterioro. Esta fórmula fue revisada y corregida en 1979 por la Asociación Americana de Otorrinolaringología (AAO). El porcentaje de deterioro auditivo monoaural se calcula hallando la media de los umbrales obtenidos en las cuatro frecuencias 500Hz, 1000Hz, 2000Hz y 3000Hz restándole 25 y multiplicando el resultado por 1,5. Con el resultado de la suma se consultan en la tabla DSHL que nos indicará el tanto % de pérdida monoaural

% de pérdida monoaural:

$$[(\sum \text{pérdidas dB a 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz y 3 kHz} - 25) \times 1.5] / 4$$

Para hallar la pérdida binaural se aplica la siguiente fórmula

% pérdida binaural (global de los dos oídos):

$$[(5 \times \% \text{ pérdida de oído mejor}) + (\% \text{ pérdida del oído peor})]$$

Fórmula de la Asociación Americana de Habla, Leguaje y Audición (ASHA): Propone un método para definir el deterioro auditivo y la minusvalía, basándose en la media de los umbrales a 1000Hz, 2000Hz, 3000Hz y 4000Hz, delimitando el deterioro auditivo entre los umbrales de 25 dB HI y 75 dB HI. Para definir la minusvalía estudia todos los factores que caracterizan el defecto auditivo de cada paciente, su entorno y necesidades comunicativas.

Según la Legislación española (16,17,18) para determinar el

deterioro auditivo monoaural y binaural se utilizan las fórmulas de la AAO (1979) anteriormente descritas.

- **Tipos de hipoacusia.** Fundamentalmente se distinguen dos tipos de hipoacusia: trasmisiva, cuando existe un problema previo a la transducción mecanoeléctrica del sonido, o sea, cuando el defecto está antes de la ventana oval; o sensorineural, cuando la deficiencia está en el oído interno o en las vías auditivas, una vez realizada la transducción sonora. El objeto de esta tesis es el estudio de la hipoacusia sensorineural y se han excluido los casos de hipoacusia trasmisiva.

- **Causas de hipoacusia sensorineural.** Son múltiples ya que abarcan todas las patologías congénitas o adquiridas que puedan alterar la cóclea, las vías auditivas o el córtex auditivo.

1.4. FISIOLÓGIA ENDOTELIAL

1.4.1. Función endotelial

El endotelio es una monocapa de células que recubre la superficie interna de todo sistema vascular. Está situado en la capa más interna de la pared arterial, la íntima. Es el principal regulador de la homeostasis vascular y representa una barrera dinámica entre la sangre circulante y los tejidos subyacentes. El endotelio está continuamente expuesto tanto a estímulos mecánicos, flujo sanguíneo y presión arterial, como también a numerosos estímulos químicos procedentes de las células sanguíneas y del suero. De esta manera, regula el tono vascular liberando factores reguladores como las prostanglandinas y el óxido nítrico (ON) (19). Además se comporta como un órgano de regulación vascular y es el encargado de mantener el balance entre la vasodilatación y la vasoconstricción, la inhibición y la estimulación de la proliferación y la migración de las células musculares lisas y la trombogénesis y la fibrinólisis (20). Este equilibrio se puede ver alterado en presencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos y emergentes: hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes, obesidad y la inflamación sistémica entre otros.

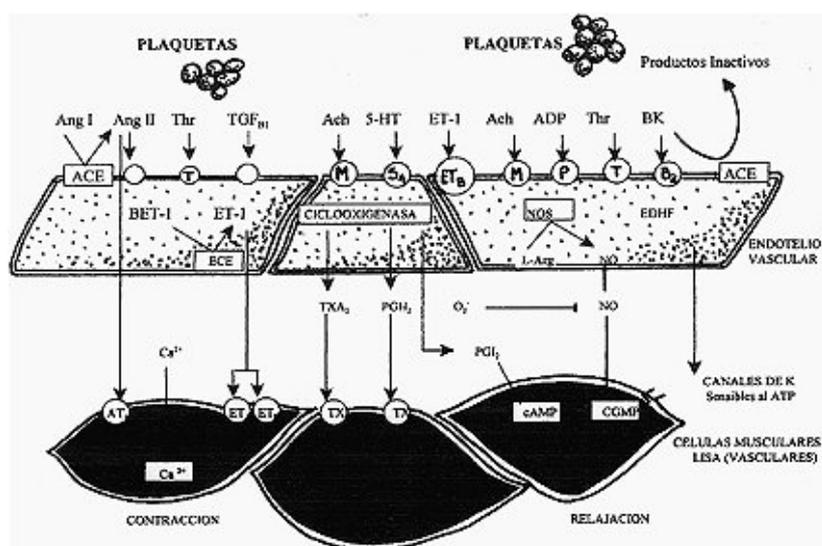
En estas condiciones, el endotelio puede adoptar un fenotipo que facilita la inflamación, la trombosis, la vasoconstricción y la formación de la lesión aterosclerótica (21). Este proceso recibe

el nombre de disfunción endotelial y se considera uno de los primeros pasos de la patogenia de la aterosclerosis (22). La principal herramienta para el estudio de la disfunción endotelial es la disminución de la biodisponibilidad del vasodilatador endógeno más potente, el ON. El daño endotelial promueve la secreción de moléculas vasodilatadoras, vasoconstrictoras y el aumento de la permeabilidad vascular con la consecuente infiltración de lipoproteínas en el espacio subendotelial, la agregación plaquetar, la adhesión de leucocitos y la generación de citosinas inflamatorias (23).

El papel del endotelio en estado normal y en la disfunción endotelial en caso de síndrome metabólico han sido estudiados por su relevancia en el tratamiento con hipolipemiantes, hipotensores e hipoglicemiantes con la intención de restablecer la correcta función endotelial.

En la disfunción endotelial en pacientes con DM2 o HTA queda alterada la vía de señalización que activa la eNOS. El ON se produce en las células endoteliales y se genera a partir de la conversión enzimática de la L-arginina a ON y citrulina, gracias a la acción de dicha sintetasa. Este enzima se expresa de forma constitutiva en las células endoteliales y se localiza en las caveolas, invaginaciones de la membrana plasmática ricas en lípidos y proteínas como la caveolina-1. El enzima puede ser activado por la estimulación de las células endoteliales por el receptor-dependiente de agonistas vasoactivos como la

acetilcolina y la serotonina, que promueven el incremento de calcio intracelular. Alternativamente, la eNOS puede ser activada por la bradicinina, la presión hemodinámica (shear stress), los estrógenos y la insulina. El resultado es la producción directa de óxido nítrico que se expande localmente por la pared arterial y activa la GC en las células musculares dando paso a la vasodilatación arterial (20, 24, 25). Esta vía de activación de la sintetasa es independiente de la acción del calcio intracelular. Además de la vasodilatación el ON impide la adhesión de los leucocitos y su transmigración en la pared arterial, la proliferación de las células vasculares del músculo liso, la adhesión y la agregación plaquetaria e impide la oxidación de las LDL. La oxidación de las LDL es un mecanismo importante del proceso, de hecho las LDL oxidasas del plasma se correlacionan directamente con el síndrome coronario agudo.



Modificado de Clín. Cardiol. Vol Noviembre de 1997. Mediadores vasoactivos liberados por el endotelio.

Las LDLox aumentan la síntesis de caveolina-1, que reduce la producción de NO por inhibición de la enzima eNOS. El estrés oxidativo puede interferir en la no-síntesis de ON independientemente de las LDL a través de la producción de especies reactivas de oxígeno. Estos efectos del NO son importantes en la protección de la aterosclerosis (21). Otros vasodilatadores pueden ser la prostaciclina y la bradicinina. La prostaciclina actúa junto con el ON para inhibir la agregación plaquetaria, en cambio la bradiquinina estimula la secreción de ON y prostaciclina contribuyendo a la misma función. También la lipoproteína HDL está asociada a la vasodilatación coronaria dependiente de ON (26) y a la vasodilatación periférica medida por la dilatación mediada por flujo (FMD) en personas sanas y en pacientes diabéticos, dislipémicos y con cardiopatía isquémica (27). A pesar de ello, la función vasodilatadora de la HDL en arterias de pequeño calibre no ha sido evaluada. Las partículas de HDL tienen efectos protectores sobre el endotelio por diferentes mecanismos, como estimular la actividad de la sintasa de ON, aumentando la vida media y la concentración de la misma. Otro mecanismo independiente es que promueven el aumento del calcio intracelular que regula la actividad de la sintasa de ON (28). El endotelio también produce sustancias vasoconstrictoras como la endotelina, que es la molécula vasoconstrictora endógena más conocida. La angiotensina II, molécula también vasoconstrictora, actúa como prooxidante, estimulando la producción de endotelina. Estas dos moléculas promueven la proliferación y la migración de las células

musculares lisas y contribuyen a la formación de la placa de ateroma.

Los macrófagos activados y las células musculares lisas vasculares, constituyentes de la placa, producen gran cantidad de endotelina. El daño endotelial altera el equilibrio entre la secreción de moléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras e induce diversos procesos que promueven la aterosclerosis (29).

1.4.2. Rigidez arterial

La presión arterial es un fenómeno cíclico caracterizado por la onda de presión oscilante alrededor de una presión arterial media, de la presión diastólica a la sistólica, definiendo el pulso de presión. La impedancia aórtica es una medida de la oposición de la circulación a un flujo oscilatorio generado por el trabajo cardíaco. Esta impedancia aórtica integra factores que se oponen a la eyección ventricular izquierda, como la resistencia periférica, las propiedades viscoelásticas y las dimensiones de las grandes arterias y la intensidad y sincronización de las ondas de las ondas de reflexión, además de la oposición a la eyección ventricular por las fuerzas de inercia.

La rigidez arterial es una de las manifestaciones iniciales de los cambios adversos estructurales y funcionales de la pared arterial. El proceso degenerativo de la elasticidad arterial se denomina arteriosclerosis y se ha de diferenciar de la aterosclerosis que es la oclusión resultante de la actividad inflamatoria, oxidación

lipídica y formación de la placa de ateroma. Ambas tienden a coexistir y comportan un proceso progresivo, difuso y relacionado con la edad que aparece en todos los territorios vasculares (30).

Los vasos arteriales son estructuras tridimensionales con una mecánica compleja. Las arterias de gran calibre tienen, además de la capacidad de conducción de flujo sanguíneo hacia la periferia, un efecto crítico en la contracción ventricular. De esta forma, la estructura varía según la situación y función de la arteria, ya sea como reservorio o como sistema de conducción. Por ello, la aorta proximal es rica en fibras de elastina y es capaz de soportar el impulso diastólico y acomodar el volumen de ataque. Por tanto, la aorta torácica y sus ramas inmediatas tienen una gran elasticidad mientras que los vasos más alejados del corazón muestran una mayor rigidez debido a un predominio de fibras de colágeno (31).

Si **estrés** corresponde a la fuerza aplicada a un área concreta de un objeto, el estrés circunferencial de la pared según la ley de Laplace es directamente proporcional a la presión del vaso y el radio e inversamente proporcional a su rigidez. La **tensión** es la deformación resultante de un objeto material sujeto a una fuerza de estrés. De aquí se puede extrapolar el **modelo elástico**, que es la relación estrés/tensión. En la mayoría de materiales biológicos esta relación no es lineal, y la pendiente define las propiedades elásticas del material. La rigidez se tiene que entender como la resistencia a la deformación y es el resultado de la compleja

interacción entre las células musculares lisas con la matriz extracelular que contiene elastina, colágeno y fibras de fibrilina. (32, 33)

La compliancia arterial es el cambio absoluto en el área, o cambio en el diámetro, para una determinada presión sobre una longitud arterial fija. De hecho, es el contrario de rigidez arterial. Por otra parte, la distensibilidad se define como la compliancia relativa o cambio relativo del diámetro/área/presión la inversa del modelo elástico. La forma de la onda de pulso en el árbol arterial es la suma de la onda que progresa y la que retorna, esta onda es una energía que viaja por la pared arterial y depende de tres factores: la amplitud y duración de la eyección ventricular izquierda, la amplitud de la onda refleja y la velocidad con que esta onda es devuelta desde la periferia. Uno de los productos de la interacción entre la onda incidente y la que retorna es el índice de aumento (Alx, %) y puede estar afectado por otras variables, como la frecuencia cardíaca, la fracción de eyección ventricular izquierda y su duración (34).

A largo plazo, la pulsabilidad y el estrés mecánico acaban produciendo cambios estructurales en la pared y mayor rigidez, así, la rigidez arterial también aumenta con la edad (35,36).

La genética parece jugar un papel importante en el desarrollo de la rigidez arterial, se han descrito polimorfismos de la metaloproteinasa 9 como predictores independientes de la rigidez arterial (37).

La pared arterial tiene propiedades elásticas y viscosas. En presencia de viscosidad la pared arterial retiene parte de la deformación y se disipa parte de la energía generada en la expulsión ventricular. La viscosidad es responsable de mantener un flujo continuo en la aorta proximal y a la vez garantizar la perfusión coronaria durante la diástole (38).

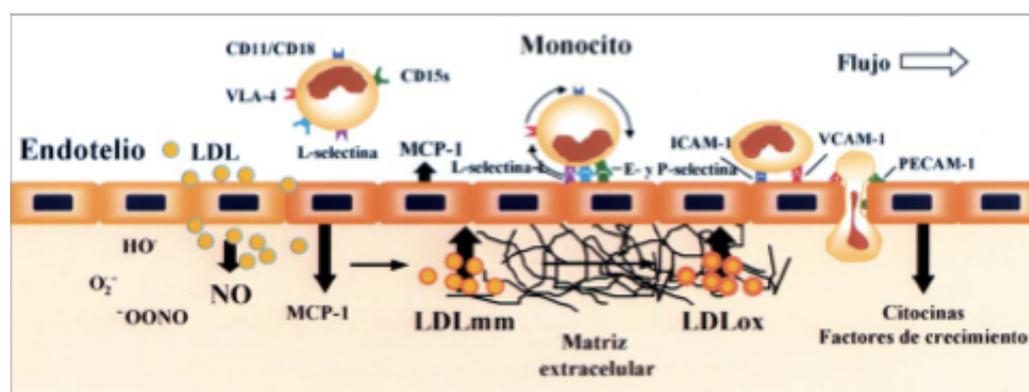
1.4.3. Moléculas de adhesión celular como marcadores biológicos de disfunción endotelial

El endotelio activado expresa o secreta citocinas (como la interleucina-1 [IL1]), factores de crecimiento (PDGF, bFGF...), factores quimioatrayentes (proteína-1 quimiotáctica para monocitos [MCP1]) y proteínas de superficie que actúan como moléculas de adhesión (CAM) de leucocitos circulantes.

Las variaciones en las concentraciones plasmáticas de estas proteínas se consideran marcadores bioquímicos de la función endotelial ya que aparecen elevados cuando existe disfunción endotelial (39)

Las moléculas de adhesión son proteínas responsables de la adhesión entre las células endoteliales, hay descritos seis tipos: integrinas (VLA-4), selectinas (P-, E-selectinas), inmunoglobulinas (ICAM1, VCAM1, PECAM1), cadherinas, proteoglicanos y mucinas.

Disfunción endotelial en la aterogénesis:



Las LDL interactúan con componentes de la matriz extracelular (proteoglicanos y glucosaminoglicanos) presentes en la íntima lo que favorece su degradación proteolítica y su oxidación. Las LDLox por se inducen la expresión de factores quimiotácticos (MCP1) y de moléculas de adhesión (VCAM1 y P-selectina), que son clave en el proceso de reclutamiento de monocitos. Los leucocitos ruedan sobre la superficie endotelial y se unen primero débilmente a las selectinas, y posteriormente con más fuerza a CAM de la familia de las inmunoglobulinas (ICAM y VCAM), cuyos valores de expresión se encuentran incrementados en las áreas de lesión.

La E-selectina es una proteína de la familia de las selectinas y se expresa en la superficie de las células endoteliales estimuladas. En el proceso inflamatorio, las selectinas promueven una primera unión transitoria de los monocitos al endotelio llamada *rolling*, de forma que aumenta el tiempo de contacto para permitir la unión a las integrinas (40)

Se ha apreciado que los niveles de E-selectina están aumentados en pacientes con síndrome coronario agudo en comparación

con la población control (41) y también se han asociado a arteriosclerosis subclínica, concretamente con GIMc (42) y con la resistencia a la insulina (43)

La P-selectina se almacena en los cuerpos de Weibel-Palade junto con el factor de von Willebrand y se expone en la superficie de las c. endoteliales de las lesiones ateroscleróticas pero no en áreas sin lesión. El dominio extracelular de las CAM puede liberarse al torrente circulatorio, y parece que sus valores circulantes se correlacionan con la expresión a nivel celular. Por ello, actualmente se evalúan dichos valores como marcadores de evolución de las lesiones ateroscleróticas y procesos patológicos asociados (diabetes, dislipemias, hipertensión y reestenosis postangioplastia). En general, estas enfermedades producen un aumento de las concentraciones de las formas solubles de algunas de las CAM mencionadas.

La ICAM1 y la VCAM1 tienen una estructura similar a las inmunoglobulinas y son la unión endotelial de las integrinas expresadas en los leucocitos y las plaquetas. Facilitan la adhesión endotelial y la migración de los leucocitos circulantes al espacio subendotelial. Su expresión está aumentada en respuesta al estímulo de citoquinas inflamatorias y LDLox. No son específicas del endotelio ya que pueden expresarse en otros tipos celulares como los monocitos y las células musculares lisas.

Están presentes en la placa de ateroma y sobreexpresadas en células endoteliales procedentes de modelos animales con

hipercolesterolemia (44)

Se han encontrado valores elevados de las formas solubles de ICAM1 y P-selectina en pacientes con cardiopatía isquémica y de ICAM1 y VCAM1 en pacientes con hipertrigliceridemia y enfermedad arteriosclerótica periférica o cerebral (45, 46)

Los procesos inflamatorios actúan induciendo disfunción endotelial. La IL6 y TNF α como principales mediadores de la inflamación se han asociado a estados que derivan en la alteración de la función del endotelio. La obesidad y el síndrome metabólico como procesos inflamatorios subclínicos crónicos, se caracterizan por elevaciones de IL6 y TNF α . Se han atribuido a este hecho el daño vascular precoz observado en estas situaciones.

1.4.4. Medidas de la función endotelial

Existen diferentes métodos para evaluar la función endotelial independientemente del operador. En este estudio hemos utilizado la tonometría arterial periférica, medida mediante el aparato EndoPAT-2000. La fiabilidad del EndoPAT-2000 ha sido avalada por diversos estudios (47,48,49) y mide la AOP arterial del dedo de la mano con biosensores digitales. Permite por tanto el estudio de las arterias periféricas de pequeña tamaño que son las responsables de la resistencia vascular.

La sonda digital consiste en un sensor en forma de dedal que

imparte un campo de presión uniforme y presenta un defecto parecido en toda la superficie de la falange distal valorando la evolución del volumen del pulso. Los sensores captan los cambios en el volumen digital a través de ondas de pulso que son percibidas por un transductor de presión y analizadas directamente por un software específico. Las señales de cambio de la presión se filtran, se amplifican y se almacenan para su análisis posterior. Este aparato proporciona el análisis de la morfología de la onda de pulso y también los cambios de ésta tras una isquemia controlada de la extremidad, por tanto, determina la rigidez arterial central basada en el índice de aumento y la reactividad hiperémica de las arterias digitales posterior a una isquemia, el RHI, que es un marcador indirecto de la función endotelial.

Para realizar las medidas, se coloca una sonda en un dedo de cada mano. Después de un período de estabilización, se induce una isquemia de 5 minutos en el brazo de la prueba inflando un esfigmomanómetro. El software específico calcula las diferencias en la amplitud de onda del pulso antes y después de la isquemia controlada en comparación con el brazo control. Aunque los mecanismos de control de la vasodilatación en las arterias grandes y pequeñas son diferentes (50), se ha demostrado que la AOP se asocia a la producción de ON (51). Además, este método se ha comparado con el gold standard del estudio de la función endotelial, el test intracoronario con acetilcolina, y muestra una buena correlación (47). Cuando se compara con el método de

la arteria braquial FMD los resultados son menos concordantes, probablemente porque la arteria braquial y las digitales tienen una fisiología diferente o se comportan de manera diferente en presencia de factores de riesgo cardiovasculares (49, 50). Este método es capaz de detectar disfunción vascular en pacientes de elevado riesgo cardiovascular y se ha asociado a la predicción de eventos cardiovasculares en estudios prospectivos (59).

Estudios clínicos más relevantes de la reactividad hiperémica realizados con EndoPAT-2000

Estudio	Población	Objetivo	Resultados
Bonetti et al. 2003 (54)	23 pacientes con cardiopatía isquémica	Efecto del tratamiento	El RHI mejora con el tratamiento para la cardiopatía isquémica
Kuvin et al. 2003 (49)	89 pacientes con ángor	Comparar PTA y FMD	PAT y FMD se correlacionan y también con los f. de riesgo CV
Bonetti et al. 2004 (47)	94 pacientes con enfermedad CV	PAT y estimulación endotelial con Ach	RHI es inferior en la disfunción endotelial coronaria

Nhria et al. 2006 (51)	19 adultos sanos	PAT e inhibidor de eNOS	RHI es dependiente de ON
Haller et al. 2007 (55)	44 niños	PAT en DM	RHI menor en niños diabéticos
Aversa et al. 2008 (56)	20 pacientes con DM2	PAT, FMD y sildenafil	El sildenafil aumenta la hiperemia con PAT y FMD
Dhindsa et al. 2008 (57)	40 adultos sanos	PAT y FMD simultáneos	PAT y FMD muestran correlación con la hiperemia y no con la AOP
Hamburg et al. 2008 (53)	1957 adultos de la población general	Relación de PAT y factores de riesgo CV	El RHI es inferior en hombres, en obesidad, perfil lipídico alterado, DM2, tabaco, tratamiento con hipolipemiantes y aumenta con la edad
Matsuzawa et al. 2010 (58)	140 mujeres con ángor	PAT como predictor de isquemia coronaria	El RHI es inferior en la isquemia

Rubinshtein et al. 2010 (59)	329 pacients con riesgo CV	PAT y hospitalización cardíaca a 7 años	El RHI se asocia a más riesgo de hospitalización
Hamburg et al. 2011 (50)	4352 PAT y 7031 FMD en población general	PAT y FMD en pacientes con factores de riesgo CV	No se demuestra la misma correlación con los diferentes factores de riesgo CV
Ferrer et al. 2011 (60)	816 pacients con riesgo CV moderado	AI y GIM en pacientes con factores de riesgo CV	Se demuestra la correlación entre AI y GIM

Recientes estudios muestran correlación de PAT con el FRS y los factores de riesgo cardiovascular en una población general (52, 53) , sobre todo con el índice de masa corporal, el cociente colesterol total/HDL elevado, diabetes, tabaquismo y terapia hipolipemiente (60).

Se ha establecido que un valor de RHI inferior a 1.66 indicaría disfunción endotelial y por tanto un mayor riesgo cardiovascular. A pesar de esto, los valores de normalidad varían en función de la población, zona geográfica y estilo de vida.

1.4.5. Medida de la rigidez arterial

Para el estudio de la rigidez arterial central, el EndoPat 2000 proporciona el índice de aumento que cuantificado con esta técnica alcanza muy buena correlación con la tonometría radial (55)

1.4.6. Otras medidas de arteriosclerosis subclínica

- Índice tobillo-brazo

Es un buen método para clasificar a los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Es una técnica no invasiva, fácil de realizar y aplicable clínicamente. Consiste en medir mediante un Doppler la presión sistólica en la arteria humeral del brazo, la tibial posterior y la pedia de la pierna y pie respectivamente de los dos lados del individuo. Se calcula el cociente para los dos lados. Un ITB menor de 0.9 o mayor de 1.1 se considera en el caso de DM2 un marcador de enfermedad arterial periférica y un indicador de arteriosclerosis. De esta manera, estos individuos han de ser tratados intensivamente independiente de su cualificación de riesgo cardiovascular. Son varios los estudios que correlacionan un ITB anormal con un riesgo cardiovascular aumentado (61,62)

- Grosor íntima-media carotídeo

La detección del grosor íntima-media carotídeo por ecografía. Es probablemente el mejor método para evaluar la presencia de arteriosclerosis subclínica a nivel de lesión arterial. Es reproducible y relativamente fácil de practicar (63, 64) por lo que está recomendado como herramienta de cribado de arteriosclerosis subclínica en aquellos individuos con riesgo cardiovascular moderado(65). Se considera un indicador de la edad arterial y mejora la predicción si se añade a la ecuación de Framingham (66, 67)



Imagen ecográfica de la arteria carótida donde se aprecian las tres regiones: carótida común, bifurcación y carótida interna y el grueso íntima-media en su pared distal

- Otros métodos de imagen para evaluar el riesgo cardiovascular como la determinación del score cálcico coronario mediante TC (68,69) o los estudios vasculares mediante TC multidetector o RNM (70) están fuera del objetivo de este trabajo.

1.5 CONCEPTO Y EVALUACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

1.5.1 Definición de riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. En España, 125.000 muertes anuales se deben a la aterosclerosis, 5 millones de personas ingresan en el hospital debido a la enfermedad y más de 560.000 son dados de alta con el diagnóstico de enfermedad cardiovascular (71)

Los factores de riesgo clásicos, especialmente la HTA, la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, el síndrome metabólico y el tabaquismo, son predictores útiles de morbilidad y mortalidad cardiovascular y su control se traduce en una reducción de los episodios clínicos (72). La evolución desde la exposición a un factor de riesgo hasta la presentación de un episodio clínico va precedida por una fase de lesión estructural y funcional asintomática, la lesión subclínica o arteriosclerosis subclínica, esto comporta que se pueda identificar aquel paciente con mayor riesgo estudiando la afectación de los órganos diana de estos factores de riesgo. La capacidad de prever las complicaciones cardiovasculares mediante la detección y el control de estos factores de riesgo clásicos es limitada y queda un cierto riesgo residual. Es por ello que se siguen investigando nuevos factores de riesgo cardiovascular valorando su papel independiente de padecer una enfermedad cardiovascular, así como otros

aspectos importantes tales como la variabilidad inter e intraindividual, la dificultad de la técnica, el coste, la reproductibilidad y la utilidad en la práctica clínica.

Los factores de riesgo pueden ser no modificables, como la edad, el sexo y la carga genética, o modificables como el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión arterial, la obesidad abdominal y la DM y la prediabetes.

En los últimos años se han descrito además otros factores, denominados emergentes: la proteína C reactiva ultrasensible, la microalbuminuria y la relación microalbúmina/creatinina en orina, el filtrado glomerular y otros que demuestran lesión estructural o funcional asintomática como son la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción endotelial, el Aix , el GIMc incrementado, la VOP aumentada y el índice tobillo-brazo patológico (73)

El riesgo cardiovascular individual depende en general de la concurrencia simultánea de varios de los factores de riesgo mencionados. Su utilización para obtener un score global de riesgo se describe a continuación.

1.5.2 Cálculo del riesgo cardiovascular global

A menudo, aquellos pacientes que presentan un factor de riesgo cardiovascular tienen a la vez otros y el hecho de padecer más de un factor de riesgo aumenta éste de forma exponencial. Por ello el riesgo cardiovascular se evalúa de forma global teniendo en cuenta todos los factores que confluyen y su interacción.

Se han diseñado tablas de estimación de riesgo cardiovascular en morbilidad o mortalidad a los 10 años siguiendo estudios epidemiológicos. Es ésta la herramienta más útil, rápida, fiable y reproducible para conseguir una aproximación del riesgo cardiovascular en poblaciones, pero no en un paciente concreto.

Entre las tablas más utilizadas están:

1. Las de Framingham que se basan en un estudio realizado en EEUU a la población de Framingham con edades comprendidas entre 35 y 74 años con un seguimiento de 50 años y, en base a la incidencia de la enfermedad coronaria.
2. Las del SCORE, que es un modelo europeo con dos subtablas: una para países con bajo riesgo (área mediterránea) y otra para los de alto riesgo (países nórdicos) con una predicción de muerte por enfermedad cardiovascular a los diez años.
3. La REGICOR que es una tabla propia para nuestra población que adapta las condiciones de la de

Framingham a la població mediterrànea realizada en Girona con 25 años de seguimiento (74)

Otros sistemas de cálculo son el ASSIGN (*CV risk estimation model from the Scottish Intercollegiate Guidelines Network*), el Q-Risk, el PROCAM (*Prospective Cardiovascular Munster Study*) y el WHO (*World Health Organization*) (75, 76)

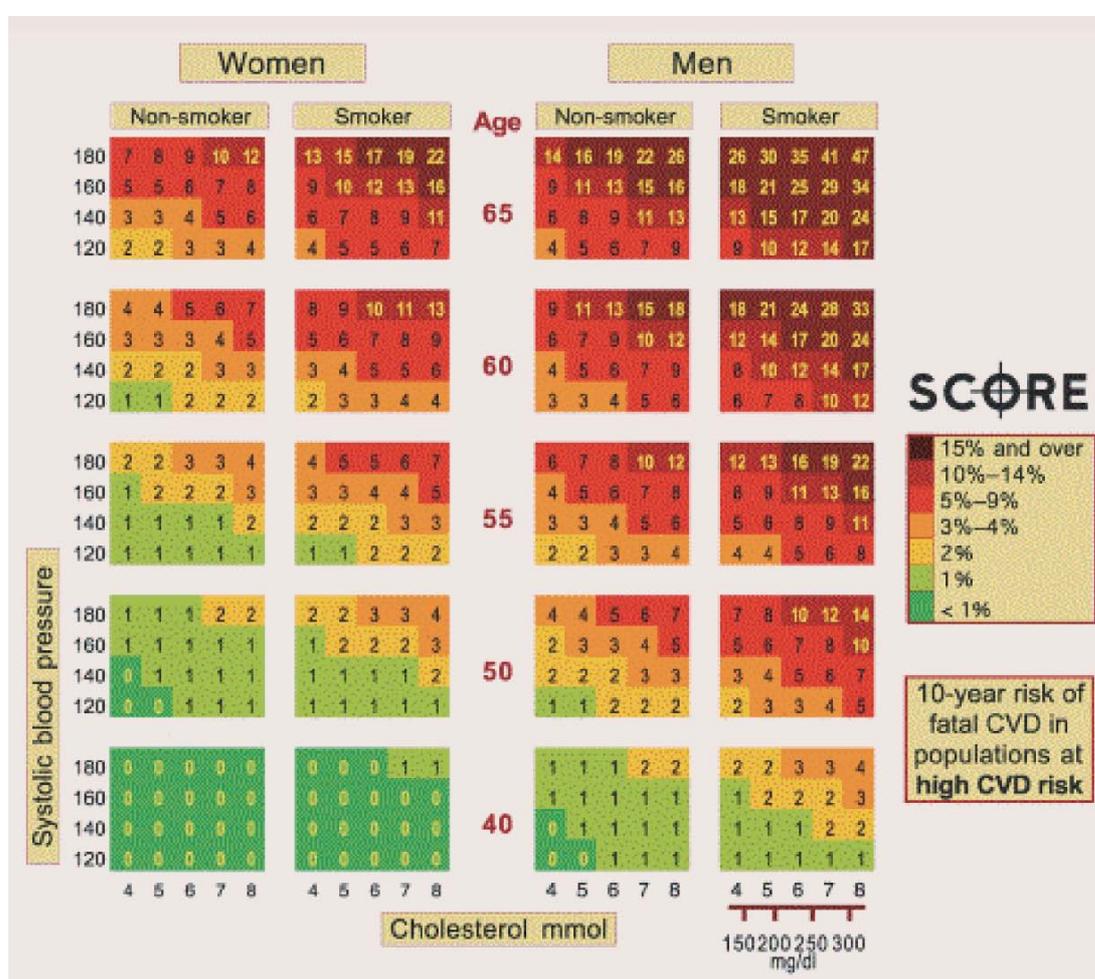


Tabla de estratificación del riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años para población de alto riesgo según método SCORE

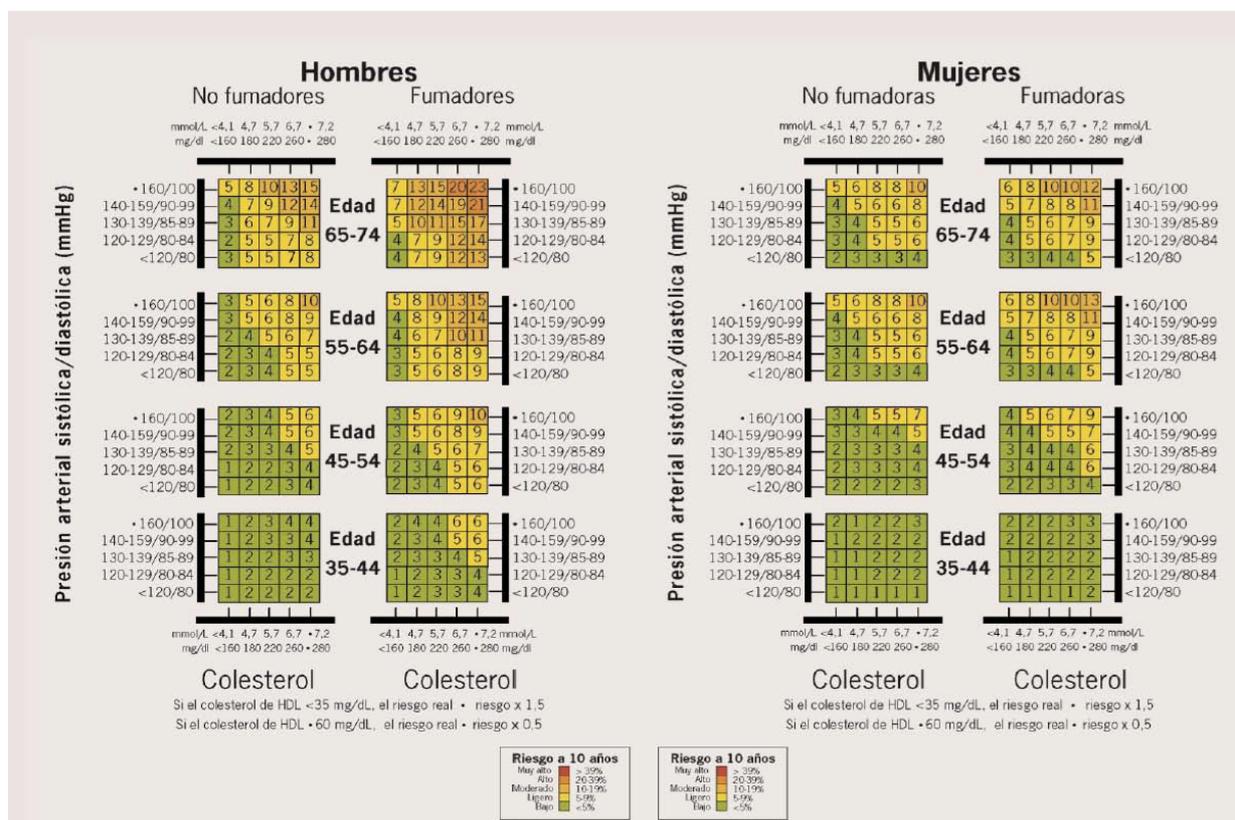


Tabla de estratificación del riesgo cardiovascular según REGICOR

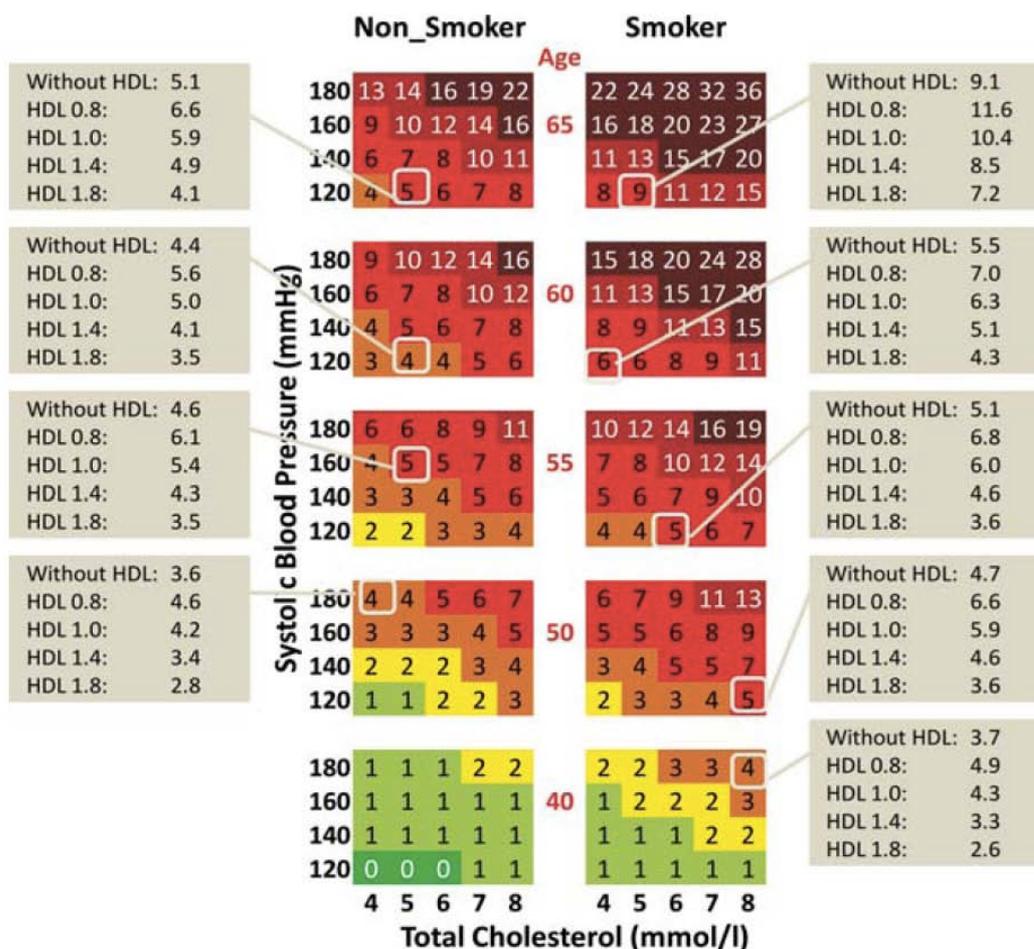
Los inconvenientes principales del uso de las tablas mencionadas son:

1. Sólo son aplicables en la edad adulta.
2. Establecen una predicción cerrada a 10 años.
3. La de Framingham se basa en una población americana y no es claramente extrapolable a la nuestra con riesgo coronario sensiblemente más bajo.
4. Son útiles en estudios poblacionales pero su aplicación individual es discutible.
5. Algunas no incorporan factores de riesgo tan aceptados como el colesterol HDL, trigliceridemia, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz o otros datos analíticos.
6. Sólo son aplicables en prevención primaria de la

enfermedad cardiovascular.

7. El peso de la edad es tan importante que concentra la indicación terapéutica en grupos de edad avanzada
8. No hay datos para población de mayores de 75 años (SCORE, 65 años)

Intentando soslayar estos problemas se han realizado modificaciones, por ejemplo las tablas de SCORE y REGICOR incluyen la posibilidad de modificar el valor calculado incluyendo HDL. La inclusión de otros factores como PCRus, marcadores de lesión miocárdica, fosfolipasa A2, el GIMc y la VOP (77, 81) han aportado poco a la sensibilidad y especificidad de las tablas basadas en los valores clásicos (www.heartscore.org , 82)



Ejemplo de la modificación del riesgo según las tablas de SCORE incorporando los niveles de colesterol HDL

La proporción más alta de episodios cardiovasculares aparece en la población con riesgo moderado, por ello el uso de herramientas de cribado de arteriosclerosis subclínica y de estratificación del riesgo más allá de las tablas en estos subgrupos puede estar justificado.

1.6 SÍNDROME METABÓLICO

1.6.1 Definición de síndrome metabólico

En 1988, Reaven *et al.* (83) observó que varios factores de riesgo (dislipemia, hipertensión, hiperglicemia) tendían a estar juntos. A este conjunto lo llamó síndrome X, y lo reconoció como factor de riesgo múltiple para la enfermedad cardiovascular. Reaven y otros postularon posteriormente que la resistencia de insulina es la base del síndrome X (por tanto el síndrome también se ha denominado como síndrome de resistencia de insulina)

En 1998 la OMS introdujo el término síndrome metabólico como entidad diagnóstica con criterios definidos (84).

La prevalencia del síndrome metabólico varía según factores como género, edad, etnia, pero se ubica entre 15% y 40%; es mayor en la población de origen hispano.

El National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) usó este término en su informe de 2001 (85) y se convirtió en la definición más utilizada.

En la actualidad, los criterios de ATP III armonizados con los de la IDF (International Diabetes Federation) son los más utilizados (86). De la IDF se utilizan los valores de normalidad que se aplican en el perímetro de cintura.

La tabla muestra los criterios utilizados para la definición de SM según OMS, ATP III e IDF:

<p>OMS 1998</p>	<p>Presencia de glucemia en ayunas=110 mg/dl y/o =140mg/dl tras dos horas de sobrecarga oral de glucosa, o diagnóstico de resistencia a la insulina junto con al menos dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dislipemia (Tg >150 mg/dl y/o colesterol HDL <35 ó 39mg/dl en hombres y mujeres respectivamente) • HTA (≥ 140-90 mmHg) • Obesidad (Índice cintura/cadera>0.9-0.85 en hombres y mujeres respectivamente y/o índice de masa corporal >30 kg/m²) • Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina=20 mg/min)
<p>ATP III 2001</p>	<p>Existencia de al menos tres de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm en hombres y > 88 en mujeres) • Tg ≥ 150 mg/dl • HDL colesterol < 40mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres • Presión arterial ≥ 130-85 mmHg • Glucemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dl
<p>IDF 2005</p>	<p>Presencia de obesidad central (circunferencia de cintura ≥ 94 cm para hombres caucásicos y ≥ 80 cm para mujeres caucásicas, con valores étnicos específicos para otros grupos) junto con dos de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tg ≥ 150 mg/dl o tratamiento específico • HDL colesterol < 40mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico • Presión arterial ≥ 130-85 mmHg o tratamiento hipotensor • Glucosa plasmática en ayunas ≥ 100 mg/dl o DM2 previamente diagnosticada

OMS: Organización Mundial de la Salud. ATP III: Adult Treatment Panel III. IDF: International Diabetes Federation

Existen múltiples críticas a la utilización del SM como definición nosológica dado que el conjunto de factores de riesgo comprendidos en el concepto de SM no añaden riesgo adicional a la suma de los factores de riesgo individuales. Sin embargo, el concepto de SM se ha mostrado muy útil para la identificación de individuos expuestos a un mayor riesgo vascular global. En general, los pacientes con SM tienen alteración de la función endotelial respecto a las personas sin SM.

Hipótesis de trabajo y objetivos



1.7 HIPÓTESIS OPERATIVA

Los pacientes con mayor riesgo cardiovascular y en especial con síndrome metabólico presentan alteraciones de la reactividad de las arterias de pequeño calibre y de la rigidez de la pared arterial.

Estas alteraciones cuando afectan a la vascularización coclear comportan una disfunción del órgano auditivo y un mayor impedimento auditivo.

La reactividad hiperémica y la rigidez arterial como medida de función vascular de las arterias periféricas de pequeño calibre se relaciona con la vascularización coclear y, por tanto, con la medición de la función auditiva.

Los marcadores biológicos de disfunción endotelial también se asocian a la disfunción auditiva.

Los cambios terapéuticos de estilo de vida al mejorar los factores de riesgo vascular mejorarán también la función auditiva.

1.8 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la asociación de la función auditiva de pacientes con riesgo cardiovascular con la función endotelial y la rigidez arterial medidas en las arterias de pequeño calibre antes y después de intervención sobre el estilo de vida.

1.9 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar el impacto de los factores de riesgo CV sobre la función auditiva, comparando un grupo de pacientes con riesgo CV con un grupo control.
- Evaluar la asociación entre marcadores biológicos de disfunción endotelial y la función auditiva.
- Valorar la asociación entre GIMc y función auditiva.
- Evaluar el impacto de los cambios antropométricos, los valores lipídicos y de TA tras intervención terapéutica sobre la función auditiva.
- Determinar si es posible asignar a los criterios clínicos de síndrome metabólico un valor predictivo de la evolución de la función auditiva en cada individuo y considerar el

concepto de “síndrome auditivo” como un conjunto de características clínicas y bioquímicas a tener en cuenta en la práctica clínica otorrinolaringológica diaria.



Material y métodos



3.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo de los datos basales y un estudio prospectivo y de actuación terapéutica para establecer la fuerza de asociación de la audición con la función endotelial. Forma parte de un proyecto más amplio que evalúa la función endotelial en pacientes de alto riesgo cardiovascular antes y después de una intervención terapéutica intensiva sobre el estilo de vida.

3.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES

3.2.1 Variable principal

Correlación entre el impedimento auditivo y el valor de función endotelial medido por RHI y rigidez arterial (AI_x) así como su variación temporal tras la intervención terapéutica.

3.2.2 Variables secundarias

- Impedimento auditivo en pacientes con SM respecto al grupo control.
- Correlación del impedimento auditivo en los diferentes componentes del síndrome metabólico.
- Correlación del impedimento auditivo con otros factores de

riesgo cardiovascular.

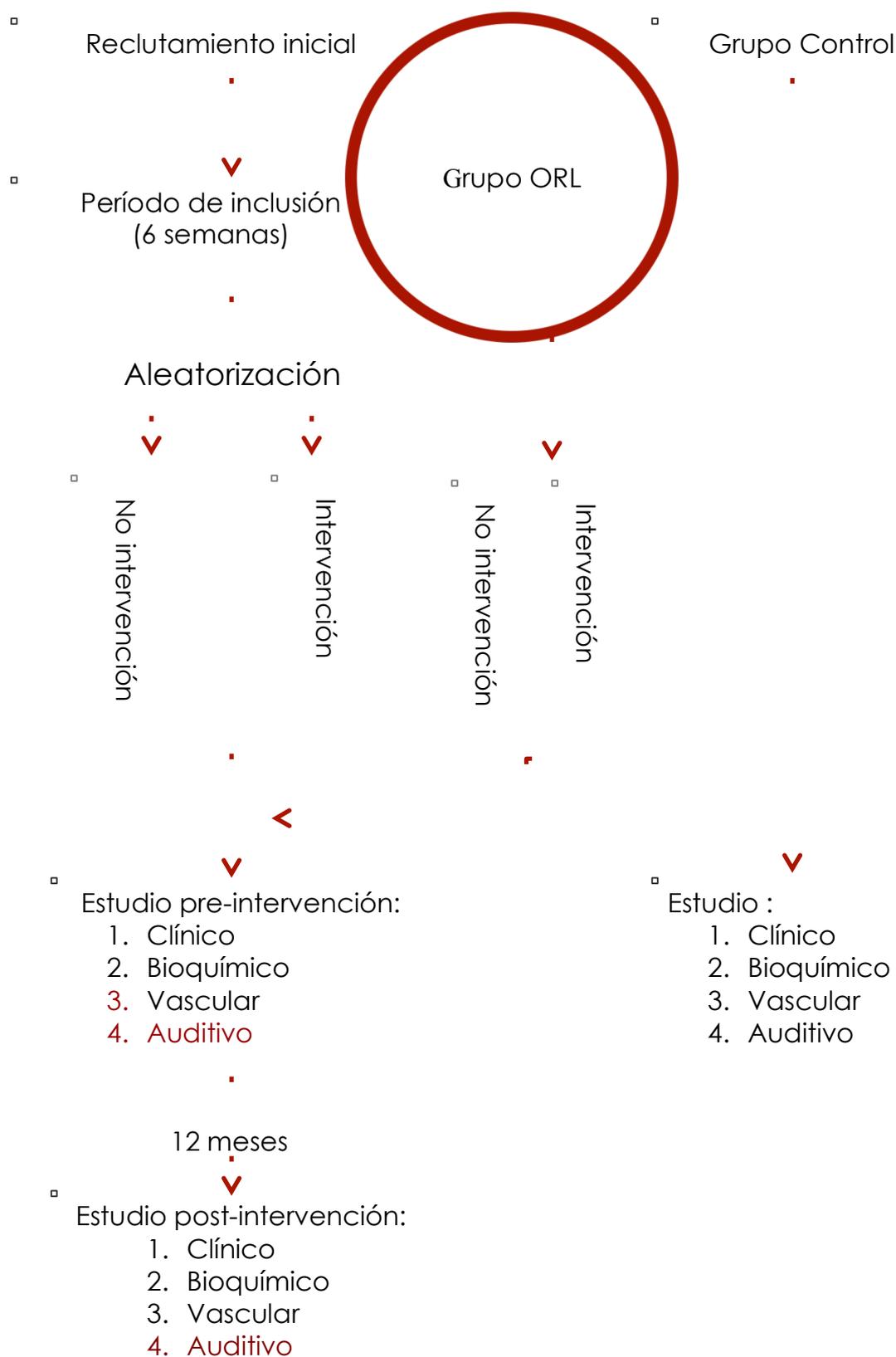
- Correlación del impedimento auditivo con los parámetros antropométricos.
- Correlación del impedimento auditivo con los determinantes bioquímicos de disfunción endotelial.
- Correlación del impedimento auditivo con los factores de riesgo de hipoacusia.
- Correlación de los cambios tras la actuación terapéutica del impedimento auditivo con los cambios en los parámetros antropométricos, los factores de riesgo cardiovascular y los marcadores biológicos de disfunción endotelial.
- Correlación entre el impedimento auditivo y el GIMc antes y después de la actuación terapéutica.

3.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

Se han reclutado un total de 117 individuos desde las consultas de Lípidos e Hipertensión arterial de la Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo del Hospital Universitari Sant Joan de Reus. De estos, 83 pacientes reúnen como criterios de inclusión la presencia de obesidad abdominal (perímetro de cintura mayor de 102 centímetros en hombres y mayor de 88 centímetros en mujeres), riesgo cardiovascular global intermedio o síndrome metabólico según los criterios ATPIII. El resto, 34 individuos, no tenían factores de riesgo cardiovascular y fueron considerados grupo control.

En ambos grupos se han excluido los pacientes con patología de oído, factores predisponentes de hipoacusia diferentes de los estudiados y antecedentes familiares de hipoacusia neurosensorial, pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular clínica, claudicación intermitente o aneurisma de aorta abdominal conocido, enfermedades crónicas renales, hepáticas, respiratorias, neurológicas, insuficiencia cardíaca, neoplasmas, intolerancia a medicamentos hipotensores o hipolipemiantes e imposibilidad de cumplir el protocolo de tratamiento.

3.4. PROCEDIMIENTO



3.4.1 Visita de reclutamiento

Se confirman los criterios de inclusión, se calculan el riesgo cardiovascular global (Framingham, Regicor, Score) y los parámetros de síndrome metabólico ATPIII.

3.4.2 Período de inclusión

Los pacientes entraron en un período de inclusión de seis semanas en el que se realizaron recomendaciones dietéticas estándar, se les recomendó el abandono del tabaquismo y se practicó un wash-out de terapia hipolipemiante.

3.4.3 Visita de aleatorización en el estudio general

Al finalizar las seis semanas los pacientes fueron aleatorizados a seguir control médico habitual con controles cada cuatro meses o a intervención intensiva sobre el estilo de vida. La randomización se realizó mediante números aleatorios generados informáticamente. Se estratificaron por edad y sexo, presencia de diabetes tipo dos y tabaquismo. Todos los pacientes con LDL > 100mg/dl fueron tratados con estatina y cuando padecían hipertensión se les administró IECA o ARAll u otros fármacos si fuera necesario para el control. Sin embargo, para el análisis de los datos auditivos no se ha tenido en cuenta la pertenencia de los individuos a los

diferentes grupos de intervenció dado que el impacto de la misma fue nulo.

3.4.4 Estudio pre-intervenció

A los pacientes seleccionados se les aplicó un protocolo de recogida de datos en concordancia con las variables definidas y aplicable a cada paciente. Se practicó:

1. Anamnesis y estudio antropométrico: se realizó una historia clínica completa con exploración física y recogida de datos antropométricos. Se hizo la valoración global del riesgo cardiovascular con obtención de datos sobre los factores de riesgo cardiovascular incluyendo actividad física, tabaquismo y estrés.

La medida del perímetro de cintura se midió de forma estandarizada por personal entrenado específicamente. Así mismo se realiza una valoración nutricional basal con registro alimentario de 24h durante tres días, una valoración de la actividad física según cuestionario validado, una valoración del tabaquismo y una valoración mediante el test Interheart de la situación de estrés. Se calculó nuevamente el riesgo cardiovascular global (que será utilizado en la evaluación final).

2. Estudio bioquímico y de biomarcadores circulantes endoteliales, de inflamación y de oxidación lipídica: a partir del plasma o del suero se determina las concentraciones de los biomarcadores circulantess: selectina-E, VCAM1, ICAM1,

- TNF α , IL6, LDL oxidadas y los anticuerpos de las LDL oxidadas.
3. Estudio de la función vascular: valoración de la función vascular por tonometría arterial periférica e índice tobillo-brazo, estudio morfológico por ecografía carotídea del GIMc y función endotelial mediante el Endo-Pat 2000. La tonometría arterial periférica se realiza a todos los individuos antes de la extracción sanguínea.
 4. Exploración física otorrinolaringológica y estudio de la audición mediante audiometría tonal liminar, impedanciometría y otoemisiones acústicas.

3.4.5 Estudio post-intervención

A los doce meses se realizó nuevamente un estudio completo de las funciones auditiva y vascular con una nueva analítica sanguínea tal y como se describe en los apartados 1-4 del estudio pre-intervención

3.4.6 Obtención de muestras sanguíneas

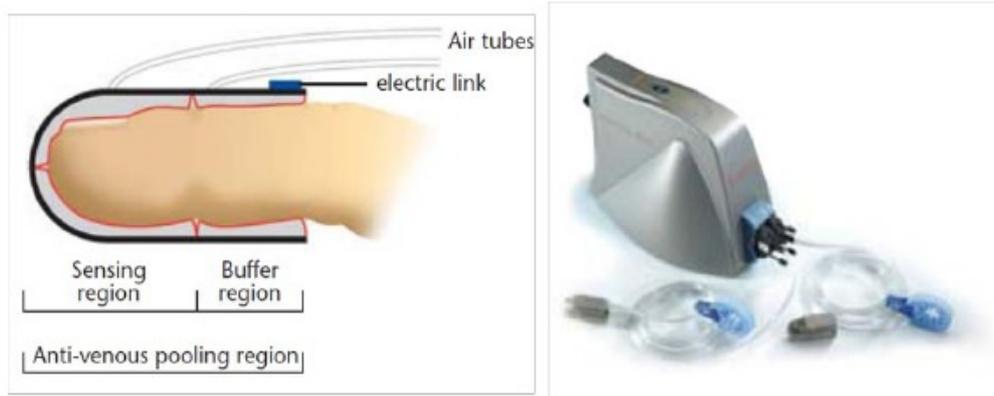
Las muestras de sangre se obtuvieron después de un período de 12 horas en ayuno, centrifugadas (2500rpm, 15min) inmediatamente y guardadas a -80°C , en el Banco de Muestras Biológicas (Biobanc) del Hospital Universitari Sant Joan de Reus. A partir de las alícuotas de plasma y suero se realizó el análisis bioquímico. Los parámetros bioquímicos estándares se determinaron en suero

mediante métodos normalizados del laboratorio clínico. Las concentraciones de colesterol, triglicéridos, glucosa, LDL y HDL directo y de PCR ultra sensible fueron medidas utilizando ensayos enzimáticos (ITC Diagnostics, Barcelona) o por inmunoensayo turbidimétrico (Beckman-Coulter, Fullerton, CA). Estos métodos fueron adaptados por el autoanalizador *Cobas Mira Plus* (Roche Diagnostics). La hemoglobina glicada (HbA1c) se midió por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

3.4.7 Estudio funcional vascular

El estudio funcional vascular consistió en una determinación de la reactividad hiperémica a nivel digital que es un marcador indirecto de función endotelial y del índice de aumento, un parámetro de rigidez arterial central.

El estudio de la función endotelial, midiendo la hiperemia reactiva por medio de tonometría arterial periférica, se realizó con el aparato EndoPAT-2000 (Itamar Medical, Caesarea, Israel) que mide estos cambios dependientes de NO en el endotelio en el tono vascular, utilizando biosensores digitales (58)



EndoPAT-2000 y esquema del biosensor digital

Los sensores valoran los cambios en el volumen de la onda de pulso de las arterias digitales (PWA) que son percibidos por un transductor de presión y analizados directamente por el software específico. Los biosensores en forma de dedal constan de una cubierta externa rígida y una superficie de látex inflable en cojines neumáticos en su interior. Los sistemas de presión digital evitan la distensión venosa. Los cambios en el tono arterial son provocados en respuesta a una oclusión de la arteria braquial inducida durante 5 minutos. Las medidas del brazo control son utilizables para desestimar cambios no dependientes de NO en el tono vascular. El procedimiento fue el siguiente:

Todas las valoraciones se realizaron a primera hora de la mañana (entre las 8 y las 10h), antes de la extracción de sangre. Los pacientes no podían llevar ningún objeto metálico como por ejemplo reloj, pulseras o anillos. La valoración se llevó a cabo en un ambiente agradable y tranquilo con temperatura ambiental controlada (18-22°C).

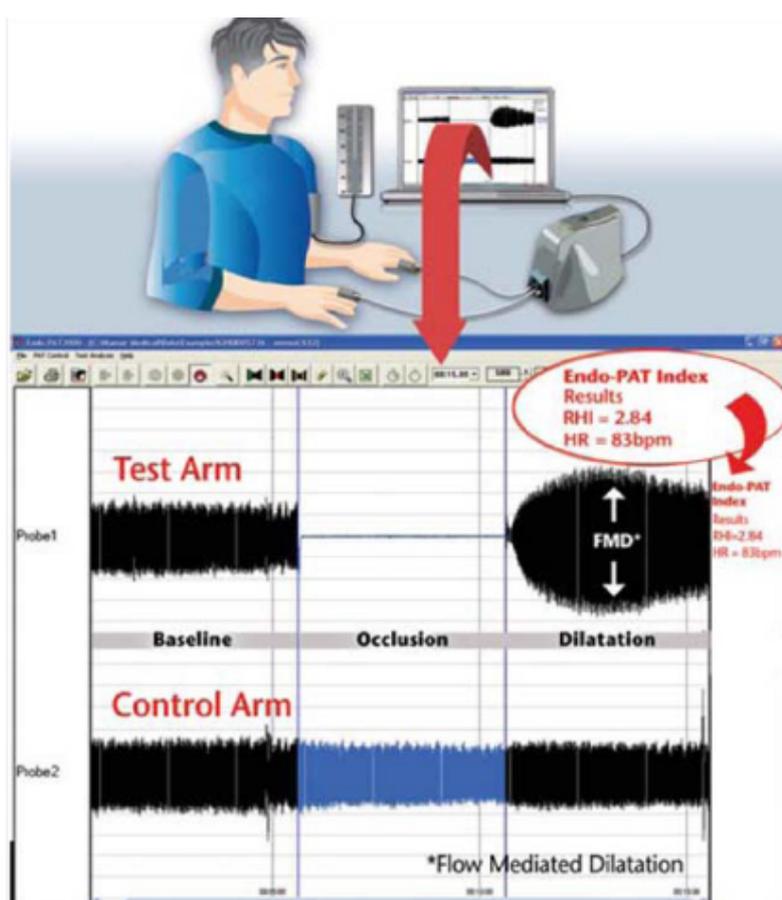
Los pacientes se colocaban en posición supina con los brazos y las manos a la misma altura utilizando un reposabrazos. El manguito de presión se situó en el brazo de estudio (brazo izquierdo) y el brazo derecho sirvió de control. Las sondas digitales se colocaron en el segundo dedo de cada mano y los dedos de alrededor se separaron con la ayuda de una pequeña esponja con la finalidad de no interferir. La valoración comenzaba con el registro durante un período basal de 5 minutos, después se inflaba el manguito de presión hasta una presión sistólica superior a 50mmHg del paciente durante 5 minutos. A continuación, se desinflaba el manguito induciendo la hiperemia reactiva que se mantenía 5 minutos más. El índice de la hiperemia reactiva (RHI) se analizó por ordenador, independiente del operador. La media de la amplitud de la señal del PAT durante la postoclusión se divide por la media de la amplitud de la señal del PAT antes de ser inflado en estado basal (3.5 min). El valor de RHI se normalizó por el brazo control para compensar posibles cambios sistémicos.

Del análisis de la amplitud de la onda de pulso se deriva el cálculo del índice de aumento, un parámetro que da información de la rigidez arterial central. Esta variable se calcula automáticamente por el software del EndoPAT-2000.

Las ventajas principales son que es un método reproducible e independiente del operador, es decir, no existen

interpretaciones subjetivas del aumento de diámetro asociado con los ultrasonidos tanto en la arteria braquial como en la FMD. Además, representa un método no invasivo para la medida indirecta de la función endotelial coronaria, fácil de utilizar y optimizar. En nuestra Unidad se realizó un test de reproductibilidad de esta prueba con los siguientes resultados:

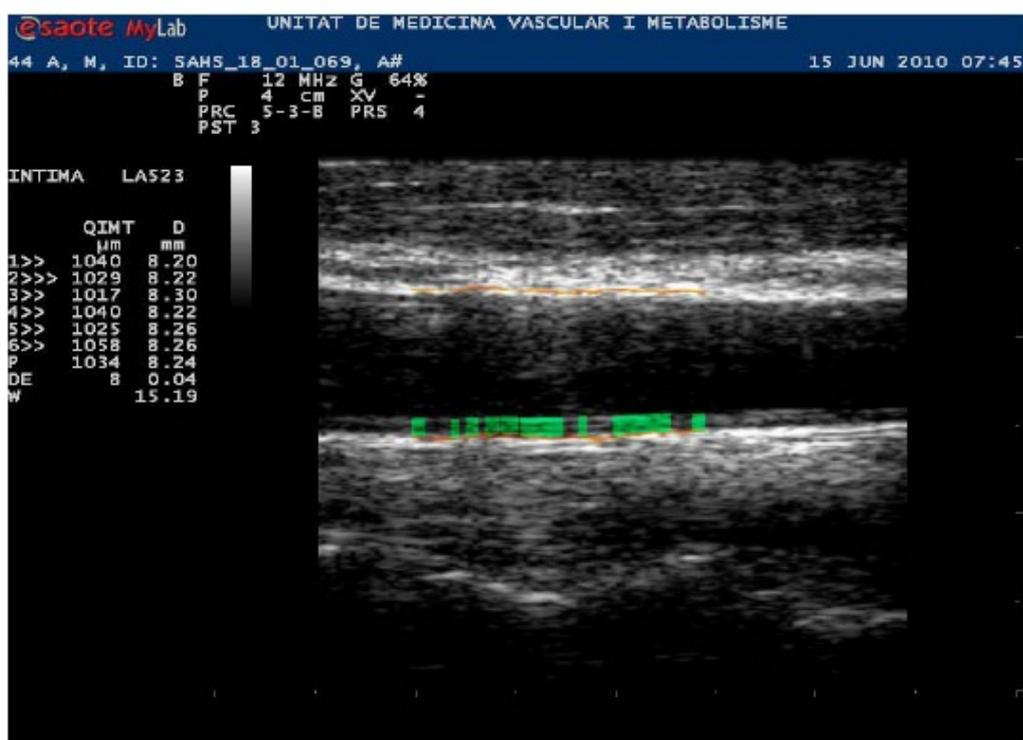
Variabilidad del test: 17%, coeficiente de correlación intra clase: 0.52 y variación intra individuo: 0.19. Estas variaciones son similares a las observadas en otros estudios de reproductibilidad.



Representación gráfica del registro de la tonometría arterial periférica para determinar la reactividad hiperémica digital

3.4.8 Estudio morfológico vascular

El estudio morfológico ha consistido en el análisis del grosor íntima-media carotídeo. Éste se ha realizado con los ecógrafos Acuson Sequoia (Siemens Medical Solutions, Germany) y MyLab 50 X-Vision® (Esaotel® Italy, S.p.A) equipados con un transductor lineal de 5-12Mhz. Estos aparatos realizan la cuantificación automática por radiofrecuencia del grosor íntima-media de la porción de la carótida común. Con el paciente en decúbito supino y con la cabeza inclinada unos 45° en un ambiente tranquilo, la evaluación de las porciones carotídeas fue la siguiente: el grosor de la íntima-media de la carótida común realizado un centímetro proximal a la bifurcación, en ambos lados, carótida derecha e izquierda, y detectando un centímetro de longitud. También se cuantifica el grosor íntima-media de la bifurcación carotídea o bulbo y de la carótida interna, por detección semiautomática con un software específico (ThickSoft)



Detecció semiautomàtica per radiofrecuència del grosor íntima-media carotídeo a nivell de la carótida comú

Los resultados se expresan con la media y máxima de ambas carótidas comunes, media y máxima de alguno de los seis territorios estudiados o bien media y máxima del global de los seis territorios. A la vez, se valora la existencia de placa de ateroma definida según los criterios actualmente vigentes. Las pruebas se han efectuado con el mismo operador para disminuir el sesgo. La metodología seguida para llevar a cabo la exploración ha sido la descrita por la *American Society of Echocardiography* (64)

3.4.9 Estudio audiológico y de la función auditiva

El estudio audiológico consistió en primer lugar en una anamnesis completa haciendo incidencia en los antecedentes auditivos propios y familiares seguida de una exploración física otorrinolaringológica. Se realizó una otoscopia, una impedanciometría mediante un impedanciómetro GSI-AutoTymp y una audiometría tonal liminar con un audiómetro Maico Ma41 (anexo 1)

Una vez reflejado el audiograma se calculó el impedimento auditivo mono y binaural según las fórmulas de la AAO (1979) y de acuerdo con la legislación española.

3.4.10 Análisis de citoquinas: *Human Cytokine Antibody Array*

La expresión diferencial de citoquinas inflamatorias y moléculas de adhesión se determinó mediante un cicloarray múltiple *Human Cytokine Antibodi Array* de RayBiotech (Norcross, GA; EUA). Esta técnica mide simultáneamente 5 citoquinas con la técnica ELISA. Consiste en colocar 5 anticuerpos de las citoquinas específicas respectivamente en la superficie de cristal donde se realiza el experimento y en la que se añaden las muestras. Se obtienen por tanto los niveles plasmáticos de las 5 citoquinas simultáneamente.

Se utilizó un aparato de anticuerpos específicos para cada citoquina para la detección. El primario se situó en la

superficie del cristal y después de la incubación con la muestra se unió a la superficies sólida. Un segundo anticuerpo secundario marcado con biotina y capaz de reconocer un epítropo diferente de la citoquina fue añadido, de esta forma el complejo citoquina-anticuerpo-biotina puede ser visualizado a través de la adición de estreptavidina marcada con fluorescenci y utilizando un lector de placas en el que se leyeron las muestras a 555-565nm.

La ventaja de este método es que a partir de microarrays múltiples se pueden añadir diferentes anticuerpos específicos para citoquinas en el soporte y realizar una detección múltiple. La concentración de citoquinas se determinó a partir de una curva estándar generada por cinco puntos de cada citoquina. Los resultados se muestran en ng/ml para sVCAM1, sICAM1, sE-selectina y pg/ml para TNF α y IL6. Los coeficientes de variación interensayo y los coeficientes de variación intraensayo de los biomarcadores fueron menores del 12 y 10% respectivamente.

3.4.11 Análisis de las partículas LDL oxidadas y anticuerpos de las LDL oxidadas

El estudio de los biomarcadores circulantes de oxidación lipídica se realizaron mediante una técnica cuantitativa

inmunoenzimática de ELISA de tipo sandwich. Este método se utilizó para determinar los valores plasmáticos de LDL oxidadas y le los anticuerpos de LDL oxidadas en suero, siguiendo el procedimiento recomendado por los kits comerciales.

Para cuantificar las LDL oxidadas en plasma se utilizó la técnica de inmunoensayo en fase sólida con dos sitios de unión del kit comercial ELISA Mercodia Oxidized LDL ELISA (Mercodia AB, Uppsala, Sweden). Este kit utiliza el anticuerpo monoclonal murino específico mAb-4E6 que Holvoet et al. presenta en sus publicaciones para cuantificar las concentraciones de LDL oxidadas en plasma en su estudio. La intensidad de la reacción colorimétrica se midió con el lector de placas de ELISA (BioWhittaker) a 450nm de longitud de onda. Los resultados se obtuvieron en U/L y han sido expresados con la relación LDL oxidadas/LDL colesterol (U/mmol). Las características representativas del ensayo son 6.3% de coeficiente de variación intraensayo y 4.7% de variación interensayo.

Los anticuerpos de LDL oxidadas fueron cuantificados mediante la misma técnica y con el kit comercial ELISA IMTEC-ox-LDL-antibodies (IMTEC Immunodiagnostika GmbH, Berlin, Germany). Este test permite la determinación simultánea de anticuerpos anti-LDL oxidadas IgM y IgG después de extraer los autoanticuerpos anti-LDL nativa. La

intensidad de la reacción colorimétrica se midió igualmente a 450nm. Los resultados también se expresaron en U/L. Las características representativas del ensayo son 7.8% y 8.6% para la variación intra e interensayo respectivamente.

3.5 MÉTODO ESTADÍSTICO

3.5.1 Hipótesis estadística

Hipótesis nula: no hay correlación significativa entre la audición de los pacientes con síndrome metabólico y los valores de RHI y Al_x .

Al final del estudio se pretende rechazar la hipótesis nula y por tanto aceptar la **hipótesis alternativa** que defiende que existe correlación significativa entre la audición de los pacientes con síndrome metabólico y los valores de RHI y Al_x .

3.5.2 Justificación del tamaño de la muestra:

Se calculó que serían necesarios 58 individuos en total distribuidos en dos grupos de 29 individuos y aceptando un riesgo tipo I o alfa del 5% y deseando una potencia del 80% bajo una hipótesis unilateral. Este cálculo se basó en la diferencia de impedimento auditivo binaural esperada entre el grupo con alteraciones metabólicas y el grupo control y clínicamente relevante. Se asumió que la media del impedimento auditivo binaural del grupo metabólico sería de -13 dB y la del grupo control de -21 dB con una desviación estándar común de 12 dB.

3.5.3 Pruebas estadísticas

Se ha utilizado el número de individuos y la frecuencia relativa (%) de cada categoría para describir las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se ha utilizado la media y la desviación típica.

Para verificar la calidad de los datos se han comprobado los valores extremos de cada variable y se han aplicado criterios lógicos para identificar valores erróneos.

Se ha utilizado el análisis de la varianza y la prueba del chi-cuadrado para comparar medias y proporciones respectivamente. El coeficiente de correlación lineal de Pearson se ha utilizado para explorar relaciones entre dos variables cuantitativas. Se ha utilizado la prueba de la t de Student para los datos apareados y la prueba de McNemar para analizar la significación del cambio entre los valores basales y al año de variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se han ajustado modelos de regresión lineal múltiple para explorar el efecto de los factores cardiovasculares sobre la función auditiva ajustando por edad, antecedente de trauma sonoro laboral, antecedentes familiares de hipoacusia y patología auditiva concomitante. En estos modelos se ha forzado la inclusión de estas variables de ajuste. Las condiciones de aplicación de los modelos de regresión se han verificado utilizando el índice que

proporciona SPSS y análisis de los residuales.

El riesgo alfa o tipo I aceptado por todos los contrastes de hipótesis ha sido de 0.05 y por tanto se ha rechazado la hipótesis nula cuando $p < 0.05$. Todos los contrastes se han planteado como unilaterales. Para realizar el tratamiento estadístico de los datos se ha utilizado la versión 17 y superiores para Windows del paquete SPSS (SPSS, Chicago, IL).

3. 6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitari Sant Joan de Reus con fecha 5.04.2005 con número de referencia 05-03-31/3proj2 y todos los participantes firmaron el consentimiento informado (anexo 2)



Resultados



Resultados del estudio descriptivo

El análisis descriptivo de las características de los individuos estudiados se presenta en las tablas 1 a 4.

La muestra incluía 117 pacientes en total divididos en dos grupos: uno, llamado grupo metabólico, que incluía 83 pacientes con criterios de síndrome metabólico y otro, llamado control, con 34 pacientes sin factores de riesgo CV. Entre ambos grupos no existían diferencias significativas en cuanto a sexo. El grupo control incluía individuos más jóvenes que el grupo metabólico. Por la definición de los grupos, como era de esperar, había diferencias en cuanto al peso, IMC, perímetro abdominal, diabetes, dislipemia y tensión arterial. No se incluyó en el grupo control ningún individuo fumador (Tabla 1)

Tabla 1. Datos demogràfics y clínicos

	Grupo total	Grupo metabólico	Grupo control	Valor de p
N	117	83	34	
Sexo: hombre, %	66.4	27.7	44.1	0.068
Edad, años	50.4 (10.9)	54.5 (8.8)	40.4 (9.1)	< 0.001
Peso, kg	84.4 (14.5)	89.0 (13.0)	73 (11.3)	< 0.001
Talla, m	1.68 (0.9)	1.67 (0.91)	1.70 (0.1)	0.085
IMC, kg/m ²	30.0 (4.4)	31.9 (3.4)	25.3 (2.6)	< 0.001
Perímetro abdominal, cm	100.0 (12.4)	105.8 (8.3)	85.9 (9.0)	< 0.001
Tensión arterial sistólica, mmHg	130.5 (20.2)	139.1 (16.5)	109.7 (11.4)	< 0.001
Tensión arterial diastólica, mmHg	83.0 (11.2)	86.3 (10.2)	74.9 (9.5)	< 0.001
HTA, %	41.2 (63.0 criterios de SM)	59.0 (83.1 criterios de SM)	N.A. (18.2 criterios de SM)	N.A.
Tabaquismo, %	24.4	34.9	N.A.	N.A.
Diabetes, %	23.5 (33.6 criterios de SM)	33.7 (48.2 criterios de SM)	N.A.	N.A.
TG,% (>150mg/dl)	61.3	85.5	6.1	< 0.001
HDLc bajo,% (hombres<40mg/dl, mujeres<50mg/dl)	8.4	9.6	6.1	0.536

Seguidamente podemos apreciar los datos bioquímicos del grupo total y de cada subgrupo, como era de esperar por la definición de los grupos es significativa la diferencia entre los valores de colesterol, triglicéridos y glucosa.

Los niveles de las proteínas de unión a ácidos grasos son significativamente superiores en el grupo metabólico así como los niveles de insulina, HOMA y los niveles de ApoB100.

La medida de los marcadores de oxidación e inflamación endotelial se realizó únicamente en el grupo con síndrome metabólico (Tabla 2)

Tabla 2. Datos bioquímicos según grupo de estudio

	Grupo total	Grupo metabólico	Grupo control	Valor de p
Colesterol, mmol/l	5.2 (1.0)	5.4 (1.0)	4.7 (0.9)	< 0.001
HDL, mmol/	1.4 (0.3)	1.4 (0.3)	1.6 (0.4)	0.001
LDL, mmol/l	3.2 (0.9)	3.4 (0.9)	2.8 (0.8)	0.002
Triglicéridos, mmol/l	2.4 (2.6)	3.0 (2.8)	0.8 (0.4)	< 0.001
ApoA1, mmol/l	135.5 (14.8)	133.3 (15.0)	141.3(12.7)	0.007
ApoB100, mmol/l	111.3 (26.2)	119.9 (22.8)	89.6(21.4)	< 0.001
PCR ultrasensible, g/l	2.1 (2.1)	2.4 (2.3)	1.4 (1.5)	0.017
oxLDL-Ab, U/ml		17.4 (3.8)		
LDL oxidada, U/l		190.3 (66.8)		
sICAM1, ng/ml		95.4 (102.1)		
sVCAM1, ng/ml		862.15(1.6)		
sE-selectina, ng/ml		31.98 (40.11)		
IL6, pg/ml		129.0 (174.4)		
TNFα, pg/ml		719.8 (2095.4)		
Insulina, mU/l	15.5 (12.0)	18.6 (12.6)	6.9(3.1)	< 0.001
Glucosa, mmol/l	6.1 (1.8)	6.6 (1.9)	4.7(0.4)	< 0.001
HOMA, %	4.72 (6.1)	5.9 (6.8)	1.4(0.7)	<0.0001

Los datos vasculares que se tuvieron en cuenta fueron el cálculo de la función endotelial a través del cálculo del índice de hiperemia reactiva y la rigidez arterial (Augmentation Index) mediante el Endopat, la mediana basal del grosor de las carótidas comunes, el índice tobillo-brazo y el índice de riesgo cardiovascular según los estudios de SCORE, Framingham y Regicor. Sólo la RHI y el índice tobillo-brazo no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos definidos (Tabla 3)

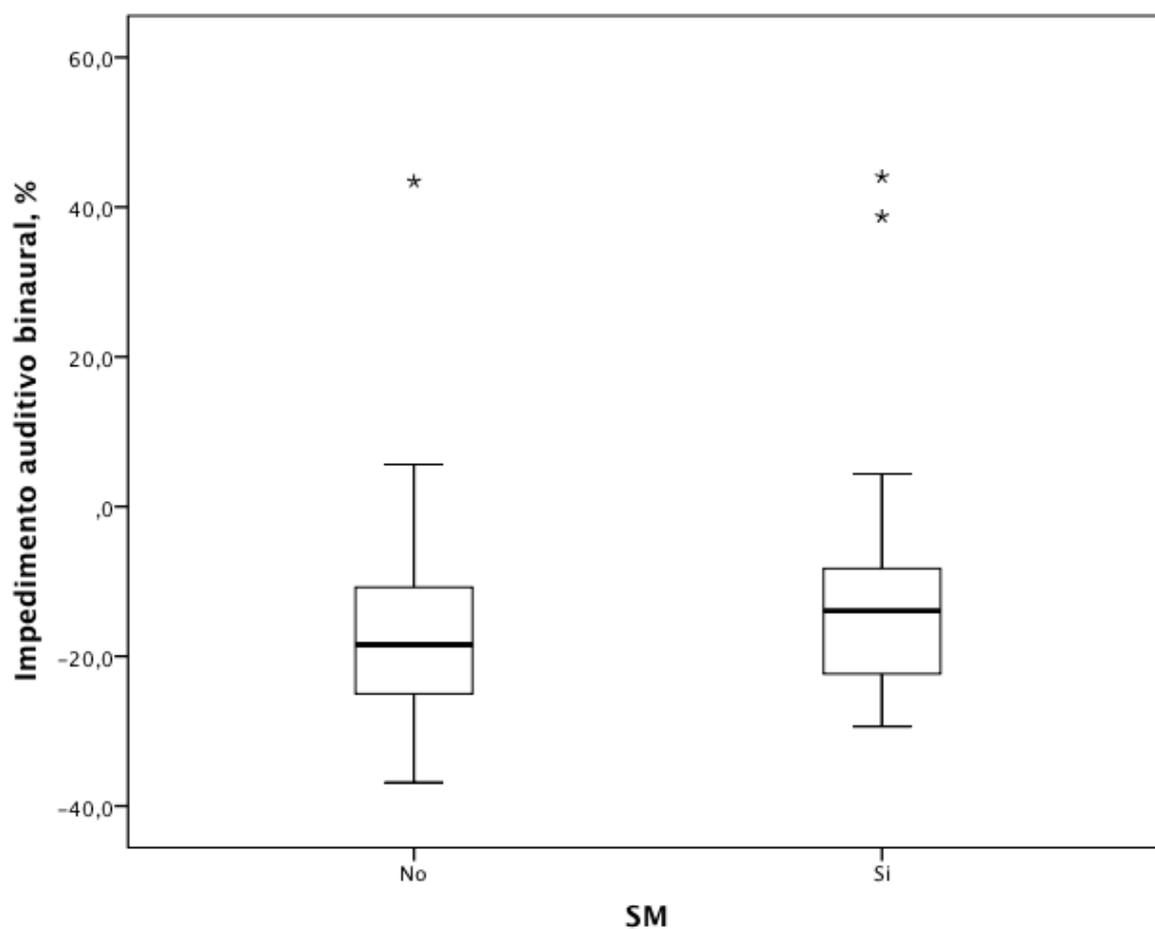
Tabla 3. Datos vasculares según grupo de estudio

	Grupo Total	Grupo metabólico	Grupo control	Valor de p
RHI	1.7 (0.3)	1.7 (0.3)	1.6 (0.3)	0.112
GIM, mm	0.7 (0.2)	0.8 (0.1)	0.6 (0.1)	<0.001
AI_x, %	10.3 (14.9)	14.4 (14.6)	0.7 (11.1)	<0.001
ITB	1.0 (0.2)	1.0(0.16)	1.0(0.1)	0.268
RCs	1.4 (2.1)	1.9 (2.2)	0.2 (0.4)	<0.001
RCf	8.8 (6.5)	11.2 (6.1)	2.8 (1.3)	<0.001
RCr	4.4 (3.5)	5.6 (3.4)	1.4 (0.8)	<0.001

La audició se mesurà mitjançant audiometria tonal liminar i calculant el impediment auditiu binaural en dB. El resultat mostra una audició millor estadísticament significativa en el grup control. Se van tenir en compte els factors de risc de patir hipoacusia (Taula 4)

Taula 4. Dades auditives, %

	Grup Total	Grup metabòlic	Grup control	Valor de p
Trauma sonor, %	24.4	33.7	2.9	<0.001
Factor risc hipoacusia, %	10.9	15.7	0	0.009
Antecedents familiars hipoacusia, %	5.9	7.2	2.9	0.342
Ototòxics, %	6.7	9.6	0	0.058
Acúmetria patològica, %	12.6	16.9	3.0	0.045
Impedanciometria patològica, %	21	30.1	0	<0.001
Otoemissions, %	32.8	48.3	52.4	0.473
IAB, %	-15.6 (13.6)	-13.2 (14.2)	-21.3 (9.9)	0.003



Gràfica 1. Impedimento auditivo binaural en los pacientes sin y con síndrome metabólico

Al relacionar el impedimento auditivo con los parámetros demográficos y clínicos se evidencia que la audición es peor en los pacientes de más edad (estadísticamente significativo), que no varía según el sexo ni el tabaquismo basal ni la TA ni la glicemia ni el HDL pero que es significativamente peor en los pacientes con triglicéridos elevados y obesidad central (Tabla 5)

Tabla 5. Impedimento auditivo binaural según parámetros antropométricos y clínicos de síndrome metabólico (n=117)

Características	IAB, %		Valor de p
	Media	DE	
Género			
Hombre	-15.7	13.6	0.872
Mujer	-15.3	13.6	
Edad, años			
<50	-20.2	9.3	<0.001
51-60	-12.8	12.9	
>60	-7.5	19.0	
Tabaquismo basal			
No	-16.0	14.8	0.576
Sí	-14.3	8.6	
HTA (ATPIII)			
No	-18.8	14.1	0.066
Sí	-13.9	13.1	

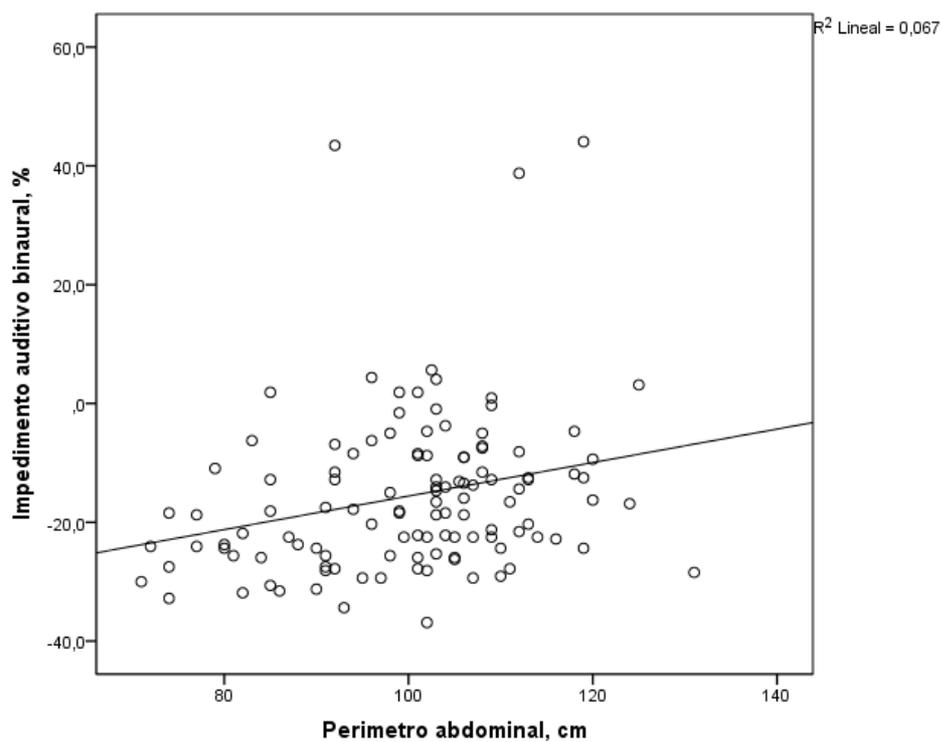
Glucemia (ATPIII)			
No	-16.3	14.2	0.468
Sí	-14.4	12.3	
Triglicéridos elevados (ATPIII)			
No	-21.9	8.9	<0.001
Sí	-11.9	14.5	
Obesidad central (ATPIII)			
No	-21.4	9.6	<0.001
Sí	-12.1	14.5	
HDL baja (ATPIII)			
No	-15.5	13.7	0.682
Sí	-17.3	12.3	

Se observó correlación significativa entre el impedimento auditivo e hipertrigliceridemia y la ApoB. Se confirma la correlación significativa entre el impedimento auditivo y el perímetro abdominal (Tabla 6)

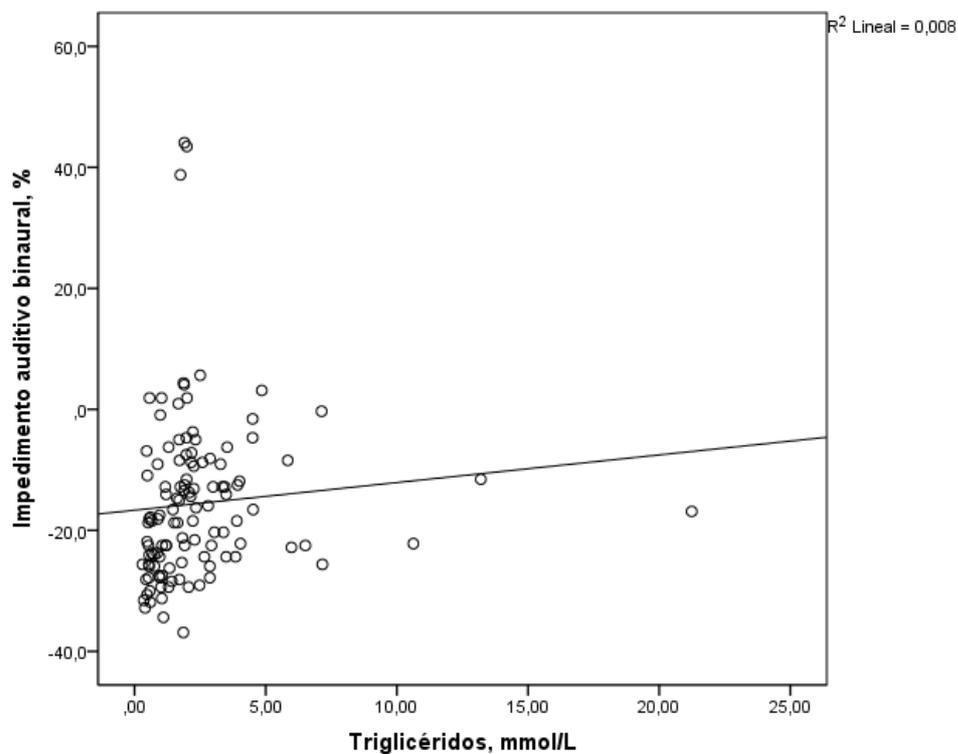
Tabla 6. Correlación del impedimento auditivo binaural (IAB,dB) con parámetros antropométricos y bioquímicos (n=117)

Parámetros bioquímicos	R	Valor de p
ApoA1, mg/dl	0.14	0.12
ApoB100, mg/dl	0.23	0.01
PCR ultrasensible	0.17	0.06
Insulina, mU/l	0.13	0.18
Glucosa, mmol/l	0.10	0.30
P abdominal, cm	0.28	0.002
Triglicéridos, mmol/l	0.34	<0.0001

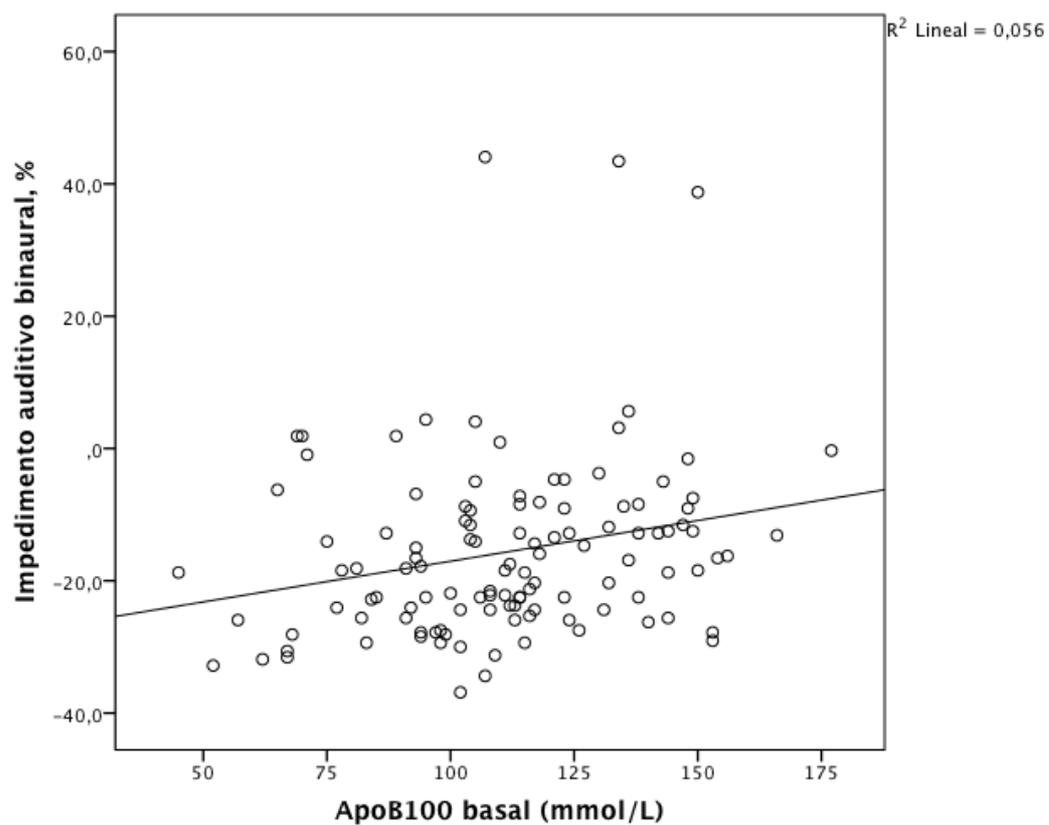
r= coeficiente de correlación lineal de Pearson



Gràfica 2. Correlació del impediment auditivo binaural con el perímetro abdominal.



Gràfica 3. Correlació del impediment auditivo binaural con los triglicéridos.



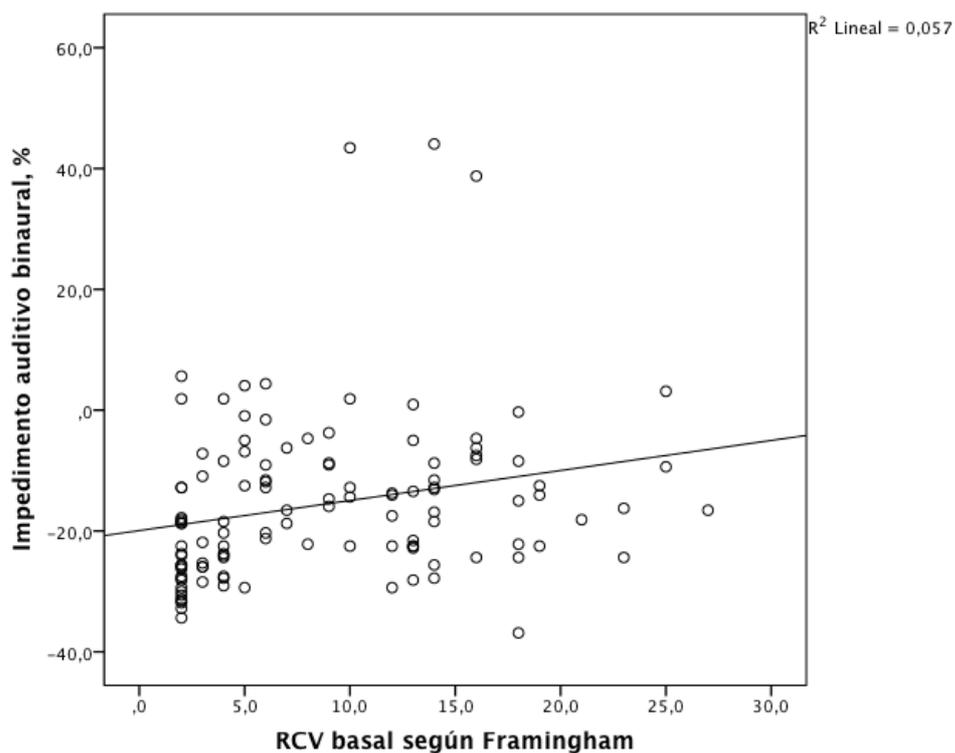
Gràfica 4. Correlació del impediment auditivo binaural con la ApoB100.

En cuanto a los datos vasculares vemos que el impedimento auditivo se correlaciona significativamente con el parámetro índice de aumento, que como hemos dicho es una medida del grado de rigidez de los vasos (Tabla 7) y no hemos hallado esta correlación con el índice de reactividad hiperémica.

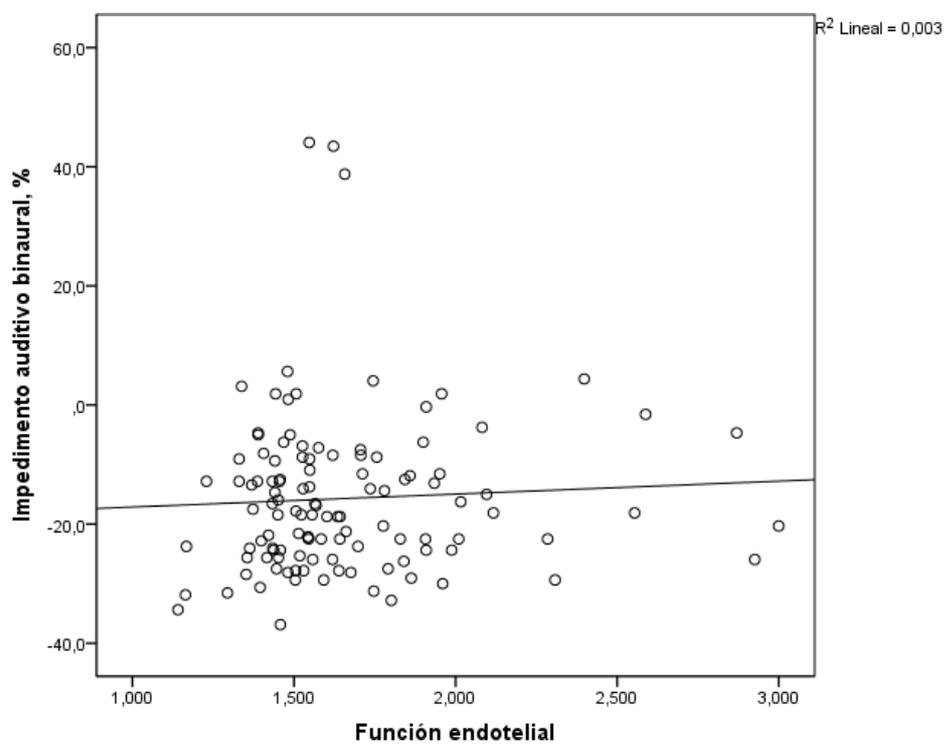
Existe correlación positiva entre el impedimento auditivo y los índices de riesgo CV de Framingham y SCORE.

Tabla 7. Correlación del impedimento auditivo binaural (IAB,dB) con datos vasculares (n=117)

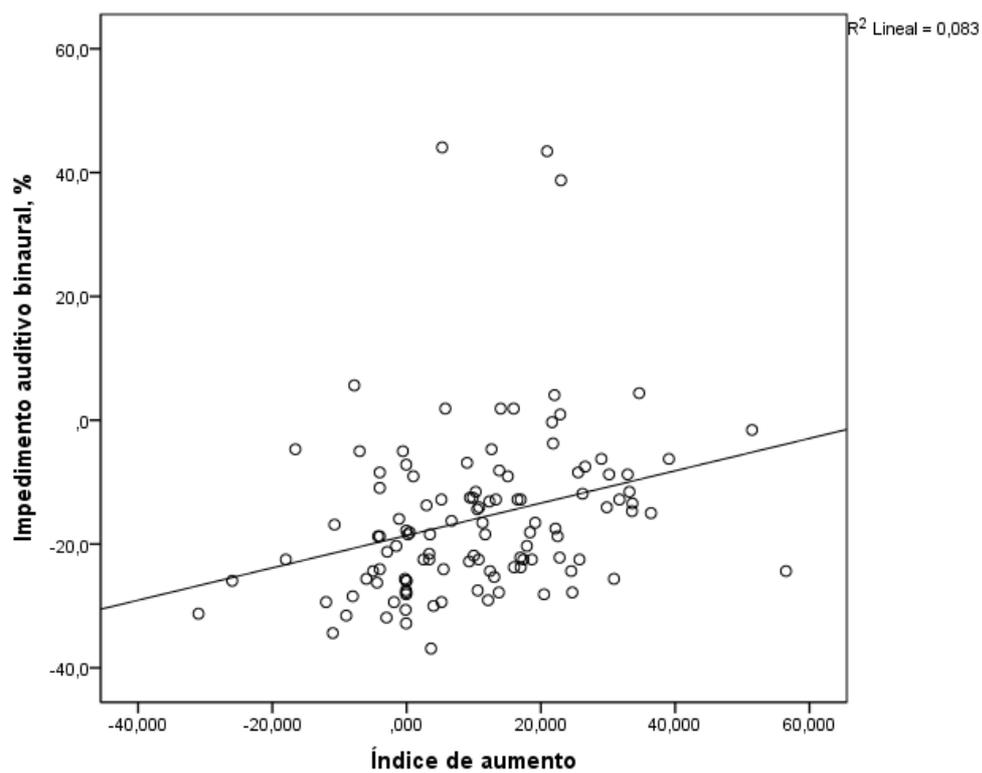
Características	R	Valor de p
RHI	0.06	0.56
GIM, mm	0.17	0.07
Aix	0.23	0.002
ITB	-0.11	0.231
RCs	0.21	0.03
RCf	0.24	0.01
RCr	0.13	0.18



Gráfica 5. Correlación del impedimento auditivo binaural con el riesgo cardiovascular Framingham.



Gráfica 6. Correlación del impedimento auditivo binaural con la función endotelial.



Gràfica 7. Correlació del impediment auditivo binaural con el índice de aumento.

Como era de esperar existe una asociación significativa del grado de audición con los antecedentes óticos, con el trauma sonoro y con los antecedentes familiares de hipoacusia, en cambio el tratamiento con ototóxicos no llega a ser significativo (Tabla 8)

Tabla 8. Asociación del impedimento auditivo binaural (IAB,dB) con parámetros auditivos

Características	IAB, %		Valor de p
	Media	DE	
Trat. Ototóxico			
No	-15.7	13.8	0.784
Si	-14.3	10.2	
Trauma sonoro			
No	-17.3	88	0.014
Sí	-10.3	29	
Antecedentes óticos			
No	-17.0	12.4	0.001
Sí	-4.2	16.7	
Infecciones óticas			
No	-15.8	13.6	0.373
Sí	-9.6	10.4	
Antecedentes familiares hipoacusia			
No	-16.3	12.3	0.014
Sí	-3.4	25.0	

Resultados del estudio prospectivo

Los valores basales de los datos antropométricos y clínicos, bioquímicos, vasculares y auditivos del grupo sobre el que se realizó el estudio prospectivo quedan reflejados en las tablas 1, 2, 3 y 4 respectivamente.

No se evidencia correlación significativa entre el impedimento auditivo y los parámetros de oxidación e inflamación estudiados (Tabla 9)

Tabla 9. Correlación del impedimento auditivo binaural (IAB,dB) con parámetros de oxidación e inflamación.

Parámetros	R	Valor de p
Anticuerpos LDL oxidada, U/ml	-0.02	0.85
LDL, mmol/l	0.03	0.78
LDL oxidada, U/l	0.02	0.84
sICAM, ng/ml	-0.12	0.29
sVCAM, ng/ml	0.15	0.19
sE selectina, ng/ml	0.07	0.50
IL 6, pg/ml	0.06	0.56
TNF alfa, pg/ml	0.04	0.70

r= coeficiente de correlación lineal de Pearson

Los parámetros clínicos son evaluados en el momento del inicio

del estudio y al cabo de un año, éstos sólo muestran un cambio estadísticamente significativo en la variación de la presión arterial sistólica y diastólica. El resto de parámetros no varía significativamente en el grupo control al cabo de un año (Tabla 10)

Tabla 10. Cambio en los parámetros clínicos y bioquímicos básicos del grupo SM entre la exploración basal y la realizada un año después.

	Basal	Año	Valor de p
N	83	83	
Peso, kg	89.0 (13)	89.2 (14.3)	0.75
IMC, kg/m²	31.9 (3.4)	31.9 (3.8)	0.9
Perímetro abdominal, cm	105.6 (8.3)	105.3 (9.2)	0.6
Tensión arterial sistólica, mmHg	139 (16.6)	133.7 (15.4)	0.001
Tensión arterial diastólica, mmHg	86.3 (10.2)	81.1 (9.6)	< 0.001
Colesterol, mmol/l	5.4 (1)	5.2 (1.2)	0.08
HDL, mmol/l	1.4 (0.3)	1.4 (0.3)	0.3
LDL, mmol/l	3.4 (0.9)	3.2 (1)	0.01
ApoA1, mg/dl	133.2 (15)	134.8 (15.2)	0.09
ApoB100, mg/dl	119.9 (22.8)	119.9 (40.8)	0.99
Insulina, mU/l	18.6 (12.7)	22.05 (24.2)	0.14
Glucosa, mmol/l	6.6 (1.9)	6.7 (2.2)	0.6
HOMA, %	5.9 (6.8)	7.5 (11.5)	0.2

Los marcadores de oxidación e inflamación que presentan un cambio significativo al medirlos al cabo de un año son la sICAM1, la sE-selectina y el TNF α . El resto no sufre variación remarcable (Tabla 11)

Tabla 11. Cambio en los marcadores de oxidación e inflamación del grupo metabólico entre la exploración basal y la realizada un año después.

	Basal	Año	Valor de p
n	83	83	
PCR ultrasensible, g/L	2.4 (2.2)	2.4 (2.5)	0.8
oxLDL-Ab, U/ml	17.5 (3.8)	17.1 (4.3)	0.3
LDL oxidada, U/l	190.3 (66.8)	190.8 (64.1)	0.9
sICAM1, ng/ml	95.50 (1.0)	194.50 (1.5)	<0.001
sVCAM1, ng/ml	862.15(1.6)	1108.90(3.8)	0.2
sE-selectina, ng/ml	31.98 (40.15)	59.35 (39.74)	<0.001
IL 6, pg/ml	129.0 (174.4)	166.7 (146)	0.08
TNFα, pg/ml	719.8 (2095.4)	1131.2 (2530.6)	0.001

Los parámetros funcionales vasculares no han variado significativamente entre las mediciones basales y al año (Tabla 12)

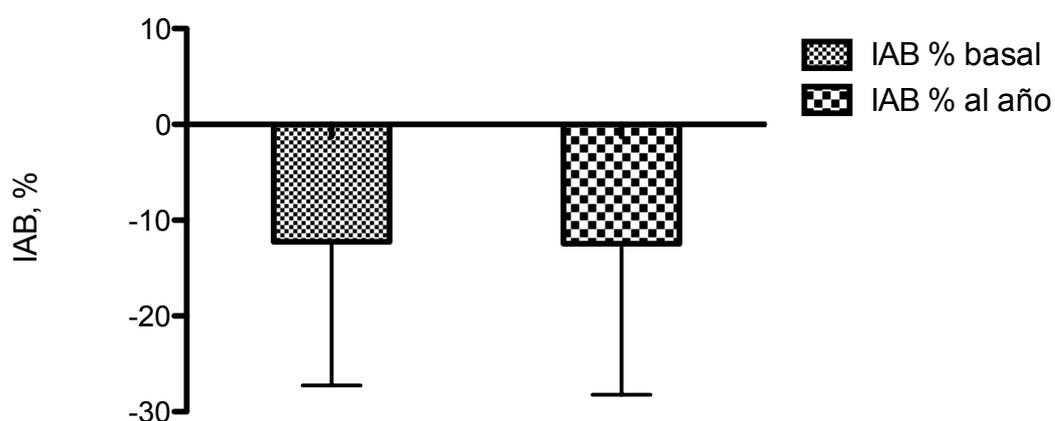
Tabla 12. Cambio en los parámetros vasculares del grupo metabólico entre la exploración basal y la realizada un año después

	Basal	Año	Valor de p
RHI	1.70 (0.34)	1.61 (0.29)	0.056
GIM, mm	0.81 (0.1)	0.84 (0.1)	0.032
Aix, %	14.4 (14.6)	14.1 (14.7)	0.716
ITB	1.01 (0.16)	1.02 (0.14)	0.553

La audición no ha variado significativamente entre las mediciones basales y al año (Tabla 13)

Tabla 13. Cambio en el impedimento auditivo, %, del grupo metabólico entre la exploración basal y la realizada al año.

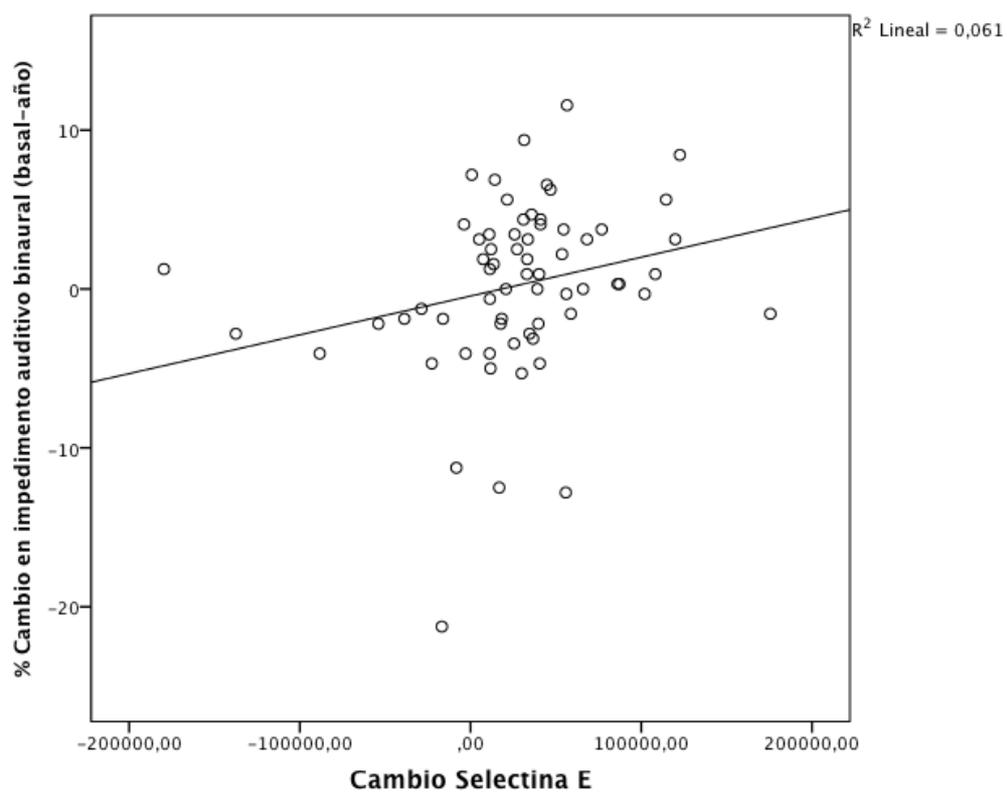
	n	Basal	Año	P
IAB grupo metabólico, %	83	-12.2 (15.1)	-12.5 (15.7)	0.737



Gráfica 8.

Tabla 14. Correlación del incremento auditivo con el incremento de los parámetros clínicos, bioquímicos básicos y de oxidación e inflamación (n=83).

	R	Valor de p
Cambio de Peso, kg	0.14	0.27
Cambio en IMC, kg/m²	0.12	0.32
Cambio en Perímetro abdominal, cm	0.07	0.6
Cambio en Tensión arterial sistólica, mmHg	-0.14	0.26
Cambio en Tensión arterial diastólica, mmHg	-0.26	0.037
Cambio en Colesterol, mmol/l	-0.06	0.65
Cambio en HDL, mmol/l	-0.09	0.47
Cambio en LDL, mmol/l	-0.008	0.95
Cambio en ApoA1, mg/dl	-0.22	0.07
Cambio en ApoB100, mg/dl	0.005	0.97
Cambio en PCR ultrasensible, g/l	0.047	0.71
Cambio en Anticuerpos LDL oxidada, U/l	0.013	0.91
Cambio en LDL oxidada, U/l	0.052	0.678
Cambio en ICAM, ng/ml	0.099	0.434
Cambio en VCAM, ng/ml	0.181	0.153
Cambio en E selectina, ng/ml	0.246	0.048
Cambio en IL 6, pg/ml	-0.05	0.691
Cambio en TNFα, pg/ml	-0.062	0.626
Cambio en Insulina	-0.472	<0.0001
DM	-0.715	<0.001
noDM	0.019	0.093
Cambio en Glucosa	-0.145	0.248
Cambio en HOMA	-0.473	<0.0001
DM	-0.691	0.001
noDM	-0.024	0.879



Gráfica 8. Correlación del cambio del impedimento auditivo con el cambio de E-selectina.

Tabla 15. Correlación del incremento auditivo con el incremento de los parámetros vasculares.

	r	Valor de p
Cambio en RHI	-0.024	0.848
Cambio en GIM, mm	-0.293	0.02
Cambio en AI_x, %	0.042	0.748
Cambio en ITB	0.08	0.55

r= coeficiente de correlación lineal de Pearson

El anàlisi multivariante per regressió lineal demostró que les variables predictoras de un major impediment auditivo binaural foren el índex de augment i el perímetre abdominal, les dos variables amb una associació directa (Taula 16)

Taula 16. Regressió lineal. Variable dependient: impediment auditivo binaural basal ajustat per edat. Variables introduïdes en el model: perímetre abdominal, pressió arterial diastòlica i sistòlica, síndrome metabòlic, índex de augment, funció endotelial, E-selectina. Mètode: passos successius, R quadrat: .135, Durbin Watson: 1.993, $p=0.007$.

Variable dependient:			
IAB basal, %	Beta	p	iC 95%
Aix, %	0.285	0.006	0.076 – 0.443
Perímetre abdominal, cm	0.255	0.05	0.5 – 0.575



Discusi3n



El oído es un órgano terminal vascularmente hablando equiparable a la retina, el corazón o el cerebro (88)

Anatómicamente la estra vascular responsable de la trasducción auditiva es el tejido más vascularizado del organismo por lo que la afectación de este mecanismo imposibilita dicha trasducción auditiva y se traduce en un déficit auditivo sensorineural.

La relación entre la enfermedad cardiovascular a nivel de la estra vascular y la pérdida auditiva hace años que está siendo señalada por diferentes autores y se ha comprobado en modelos de experimentación animal (89, 90, 91, 92, 93)

Por otra parte, la influencia de los diferentes factores de riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido también profusamente relacionada con la hipoacusia neurosensorial ya sea por separado teniendo en cuenta la influencia de cada factor de forma individual (94, 95, 96) o, más recientemente, de forma conjunta estudiando la audición en estos pacientes con riesgo cardiovascular elevado (97, 98)

La audición es en nuestro estudio significativamente mejor en el grupo control que en el metabólico aunque hay varios factores que es necesario tener en cuenta.

La selección de pacientes se hizo en relación a la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovascular sin considerar

criterio de exclusión el trauma sonoro al que podían estar expuestos aunque después se realizó la pertinente corrección estadística.

Apreciamos que en el grupo metabólico hay un porcentaje elevado de individuos con antecedentes de trauma sonoro. Efectivamente, en una sociedad ruidosa como la nuestra se puede considerar inherente al paso de los años el acúmulo de trauma sonoro sobre el oído interno y lo asociaríamos a que en el grupo metabólico los individuos tienen una edad más elevada.

Y la audición, como era de esperar, es peor en los pacientes mayores. Este hecho está vastamente documentado (99)

En la fisiopatogenia de la presbiacusia, no obstante, influyen también parámetros vasculares que nos hacen extrapolar que esta población se puede considerar prematuramente envejecida.

De hecho, en un estudio realizado en Sudán se evidenció que los ancianos de esa población no padecían presbiacusia y se relacionó el hecho con la ausencia de enfermedad vascular intercurrente y con la relativa ausencia de ruido en la sociedad que habitaban (100)

Sin embargo, no hemos hallado diferencias de audición entre sexos. Hecho que nos apunta a que éste déficit auditivo no es únicamente explicable por causas cardiovasculares ya que si

así fuera los hombres tendrían en general una peor audición, sino que efectivamente se trataría de una fisiopatogenia multifactorial donde ruido, edad, factores genéticos y enfermedad cardiovascular estarían entrelazados.

Así, se ha interpretado este hecho basándose en que el daño provocado por el ruido sería mayor en los hombres por exposición social y propiciaría la aparición de una cóclea “sensible” a una mayor afectación de los factores de riesgo cardiovascular estando la cóclea de los individuos menos expuestos “protegida”. Así planteado, trauma sonoro y enfermedad cardiovascular serían dos factores etiopatogénicos sinérgicos tal y como coincide nuestro estudio (101)

El tabaquismo se ha relacionado con la pérdida de audición (102, 103) mediante un mecanismo de alteración oxidativa o por la afectación directa de la vascularización coclear (104)

En nuestro estudio, aunque los individuos no fumadores tienen una audición ligeramente mejor que los fumadores, no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa.

De todas formas, sólo el 35% de los individuos del grupo metabólico fumaba al inicio del estudio y ninguno del grupo control, ya que se excluyeron de este grupo los fumadores. Sugerimos por tanto que son necesarios estudios posteriores con una muestra más amplia para afirmarlo.

El efecto de la hipertensión arterial sobre la cóclea ha sido estudiado en modelo animal demostrando su efecto sobre la estría vascular y la consecuente pérdida auditiva (105, 106, 107, 108)

Existen pocos estudios clínicos que relacionen la disfunción auditiva con la HTA y muestran resultados dispares. Esparza et al. señalaron que pacientes con HTA con edades comprendidas entre los 29 y 64 años referían mayor hipoacusia y anomalía en las emisiones otoacústicas que los pacientes normotensos (109)

Otros autores explican que la HTA vendría a ser un factor acelerador de la degeneración del sistema auditivo (110)

Aunque en un estudio realizado sobre la asociación de los factores de riesgo con la audición en el anciano con más de 2.000 participantes no se halló asociación estadísticamente significativa entre ellas (111)

Podemos apreciar que en nuestro estudio los individuos con HTA según los criterios descritos de ATP III tenían peor audición que los normotensos sin llegar a ser estadísticamente significativo. Parece ser que la HTA actuaría de modo sinérgico con los otros factores de riesgo y es por ello que cobra relevancia el estudio multifactorial como el nuestro en el que se relacionan estos factores.

Desde 1899 se ha relacionado la DM con la presencia de alteraciones cóclo-vestibulares (112). Numerosos autores han estudiado las alteraciones histopatológicas que se producen en cócleas animales (113, 114) o de humanos (115) afectados de DM llegando a la conclusión de que la enfermedad diabética produce tres tipos de afectación a nivel del órgano auditivo: microangiopatía y polineuropatía por un lado, que estarían relacionadas con la probable asociación con la hipoacusia neurosensorial lentamente progresiva de estos pacientes; y, por otro lado, tendencia a la hiperviscosidad sanguínea, que explicaría los episodios de hipoacusia brusca.

Sin embargo, la relación clínica entre DM y mayor disfunción auditiva no es estadísticamente significativa en todos los estudios. Si bien, Sakuta et al (116) en un estudio con 699 individuos de mediana edad sugieren que la DM tipo 2 se asocia con una mayor pérdida de audición independientemente de otros factores, en otro estudio realizado en 100 niños con DM tipo 1 (117) no pudo ser demostrada. En otra población de 1850 individuos se relacionó la DM tipo 2 con la prevalencia de la hipoacusia pero no con una mayor incidencia de la misma (118)

En nuestro estudio, si bien hay una mejor audición basal en los pacientes no diabéticos, no se ha podido demostrar una asociación significativa. Al cabo de un año, no cambia significativamente la función auditiva ni la glucosa pero podemos apreciar una fuerte asociación entre los cambios en la

insulinemia y el HOMA con los cambios en el impedimento auditivo. Estudiados globalmente parece paradójico que si aumenta el valor de la insulina mejore la audición, no obstante este hecho es explicable si desglosamos los grupos en diabéticos y no diabéticos. Así, apreciamos que la correlación sólo se produce en los pacientes diabéticos y desaparece en los no diabéticos. Los pacientes diabéticos al estar en tratamiento hipoglicemiante con antidiabéticos orales o insulina presentan valores de insulina en sangre que no se corresponden con el estado metabólico real sino que están alterados por la intervención médica.

Estos hechos nos hacen pensar que son necesarios estudios más específicos ya que probablemente tengamos que tener en cuenta que la afectación histopatológica que se produce en el individuo diabético depende de la edad del paciente, de otros factores asociados como el grado de exposición a ruido de la cóclea, del tipo de DM, del tiempo de instauración de la enfermedad y del control de la misma. Y son todos estos factores los que van a asociar la presencia o no de hipoacusia concomitante.

La relación entre el IMC y la audición es también objeto de estudio. Se halló relación directa en un estudio Europeo multicéntrico publicado en 2008 (119), en cambio en un estudio en la población asiática publicado en 2009 sobre la obesidad

central y la pérdida auditiva no se encontró relación estadísticamente significativa (120).

Como vemos, esta influencia aunque parece teóricamente clara, no siempre ha podido ser demostrada de forma estadísticamente significativa.

En el presente estudio se aprecia inicialmente asociación estadísticamente significativa entre peor audición y presencia de hipertrigliceridemia, ApoB elevada y obesidad central. No obstante, al ajustar por edad aunque se mantiene la tendencia se pierde dicha significación. La ApoB es una medida directa de todas las partículas aterogénicas presentes en sangre y un marcador excelente del número de partículas LDL. Shargorodsky et al. (121) hallaron una asociación estadísticamente significativa sólo con el antecedente de hipercolesterolemia y el hábito tabáquico, descartando asociación con la hipertensión, la diabetes y la obesidad en un estudio con 26.917 hombres evaluados.

En cuanto a la relación entre la disfunción endotelial y la disfunción auditiva no tenemos estudios que la tengan en cuenta. Estudios de parámetros subclínicos como la onda de pulso han sido relacionados con la pérdida auditiva en mujeres sin poder hallar relación con los hombres (122)

En el nuestro se descarta asociación estadísticamente significativa entre la disfunción endotelial y presencia de peor

audición.

La disfunción endotelial es uno de los mecanismos iniciales de la arteriosclerosis. En el presente estudio se evaluó la función endotelial mediante la técnica EndoPAT-2000 que mide la reactividad hiperémica de arterias de pequeño calibre, concretamente las arterias digitales. El principal regulador del tono arterial es el óxido nítrico, producido y liberado por el endotelio. En arterias de mediano y pequeño calibre cabe destacar también el papel del sistema nervioso simpático como condicionante del tono arterial. El estudio de la reactividad hiperémica y su relación con la función auditiva no mostró asociación significativa aunque aquellos pacientes que tuvieron adherencia a los cambios de estilo de vida presentaron un incremento en el índice de reactividad hiperémica.

Existen evidencias que relacionan el déficit de óxido nítrico a nivel coclear con la pérdida de audición (123) aunque en nuestro estudio no se ha demostrado que la disfunción endotelial se relacione con el impedimento auditivo. Una de las razones por las que dicha relación no ha sido observada puede ser el tratamiento farmacológico del grupo síndrome metabólico, ya que la mayor parte fueron tratados con vasodilatadores y hipolipemiantes, ambos grupos farmacológicos poseen un papel protector del endotelio.

En referencia a los parámetros inflamatorios y de estrés oxidativo

en los pacientes con síndrome metabólico, la mayoría no cambia al año aunque sí se produce un cambio significativo en los niveles de E-selectina e ICAM. Hay que tener en cuenta que estas determinaciones fueron realizadas en suero y por lo tanto reflejan el estado sistémico del endotelio y no únicamente el endotelio de los vasos cocleares.

El aumento de la E-selectina en estos pacientes se relaciona significativamente con la función auditiva apreciándose un aumento del impedimento auditivo y por tanto un empeoramiento de la misma.

Existen evidencias que apoyan un papel deletéreo de la oxidación sobre la cóclea (124). De hecho, en un estudio con el antioxidante N-acetilcisteína realizado en Estocolmo, se demostró que en humanos su administración tiene un efecto protector sobre la cóclea en el trauma sonoro agudo (125). Las determinaciones de oxidación como la LDLox y los anticuerpos anti LDLox no confirmaron esta relación en nuestros pacientes.

De nuevo el papel antiinflamatorio de los fármacos utilizados para el tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares puede haber influenciado en los resultados.

La rigidez arterial es una manifestación funcional y temprana de arteriosclerosis. Un parámetro de connotación vascular que se asocia a aumento de la rigidez arterial es el índice de aumento elevado medido por análisis de la onda de pulso a nivel de

arterias digitales por tonometría arterial periférica y aquí nos aparece de forma estadísticamente significativa en relación con la peor audición. Una vez más, al ajustar por edad perdemos esa significación estadística. Estos hechos nos hacen reflexionar sobre la importancia de la edad en los cambios auditivos, hecho ya conocido y comentado en infinidad de estudios que ponen de manifiesto la influencia de la degeneración vascular en la aparición de la presbiacusia que no dejaría de ser un factor de vascular que afecta a la cóclea con aparición de radicales libres y desaparición del potencial endococlear por isquemia crónica. (126, 127, 128)

En el presente estudio se obtuvo el índice de aumento como marcador de rigidez arterial. Este parámetro ha sido estudiado en población general en diversos estudios y se ha relacionado directamente con la morbimortalidad cardiovascular. No existe ningún estudio publicado que valore su relación con la pérdida auditiva. Nuestros resultados confirman que los participantes con síndrome metabólico presentaron un mayor índice de aumento que el grupo control y que el Δ se correlacionó de forma directa con el impedimento auditivo. Por lo tanto, a mayor rigidez del árbol arterial menor capacidad auditiva. Aunque no poseemos en el presente estudio de evidencia anatomopatológica del órgano de audición de los participantes, este hallazgo sugiere que aquellos pacientes con una menor elasticidad arterial en los vasos de pequeño calibre pueden presentar una mayor degeneración coclear. Estos resultados van en relación con los

descritos en estudios donde se demuestra que un mayor índice de aumento se correlaciona con la insuficiencia renal y la afectación isquémica de sustancia blanca cerebral, todas ellas manifestaciones de daño vascular de arterias de pequeño calibre.

De esta manera, cuando existe síndrome metabólico, y por tanto patología vascular, se vería afectada la audición. El tiempo entre la existencia de patología vascular y la aparición clínica de hipoacusia es otro factor a tener en cuenta.

Sería interesante plantear un estudio prospectivo de pacientes con síndrome metabólico con un seguimiento a largo plazo para constatar cuándo aparece la disfunción auditiva.

Así mismo, se ha de considerar el grado de control de esos factores de riesgo cardiovascular. En principio la finalidad de conocer la existencia de esos factores es poderlos controlar con medicación o cambio de los hábitos de vida de tal forma que influya en la menor aparición de disfunción auditiva aunque en nuestro estudio no se ha podido reflejar un cambio significativo en la audición coincidiendo con el control de dichos factores y la introducción de los cambios en el estilo de vida. Esos cambios se han evaluado al año de la primera medición y quizás el problema esté en que un año de cambios y control de los factores de riesgo es poco tiempo auditivamente hablando o, tal vez, la disfunción auditiva una vez instaurada sea irreversible. Son necesarios estudios a más largo plazo para discernirlo.

Interesa señalar que la disminución de la audición podría también ser considerada un factor de riesgo cardiovascular porque muestra daño terminal vascular y es fácilmente determinable sin ninguna prueba invasiva, únicamente con la práctica de una audiometría tonal liminar. De hecho, Friedland et al intentan diseñar un patrón audiométrico predictor del status cardiovascular (129) en su estudio sobre 1168 pacientes.

Los cambios en los hábitos de vida muestran una mejora de la tensión arterial y de algunos de los parámetros bioquímicos cuando son evaluados al año de instaurarse dichos hábitos, aunque la audición medida al año no muestra cambios valorables. Esta mejora vascular no ligada a la mejora auditiva es explicable porque el tiempo de estudio es corto o porque los cambios producidos en la estría vascular de la cóclea son irreversibles y no susceptibles de cambio.

Posteriores estudios son necesarios para clarificar esta circunstancia.

Limitaciones



A la hora de interpretar nuestros resultados tenemos que tener en cuenta las limitaciones propias de nuestro estudio, que serían:

1. El tamaño de la muestra. El tamaño de la muestra de nuestro estudio fue calculado tal y como se explica en el apartado de métodos estadísticos pero una vez analizados los resultados y dadas las tendencias de la muestra nos ha parecido que con una muestra más amplia se habrían llegado a conclusiones con más peso estadístico.
2. La edad de los individuos. El grupo control está formado por individuos más jóvenes que el grupo metabólico y si bien esto se ha tenido en cuenta en el momento de interpretar los resultados, nos ha parecido que quizás la variación en el ritmo de pérdida auditivo no sería igual en jóvenes que en ancianos y esto puede alterar sobre todo los cambios en la audición al cabo de un año.
3. El tiempo en el que mantenemos los cambios de los hábitos de vida establecido en un año resulta claramente escaso si pretendemos evaluar cambios en la función auditiva
4. El efecto antioxidante y antiinflamatorio del tratamiento farmacológico en los pacientes con síndrome metabólico ya sea con hipotensores, estatinas o antiagregantes, puede jugar un papel protector sobre la vascularización coclear y minimizar la evaluación de daños sobre ella.

5. Las limitaciones propias de las técnicas empleadas para medir los diferentes parámetros a pesar de ser realizadas siempre por la misma persona. Especialmente la función endotelial que aunque es reproducible y el método ENDOPAT-2000 está aprobado por la FDA, varía día a día y dentro del mismo día según el ritmo circadiano.

Conclusiones



1. Una mayor rigidez arterial y por tanto un índice de aumento elevado se corresponde con una peor función auditiva.
2. La función endotelial medida por el índice de reactividad hiperémica no muestra relación con la función auditiva.
3. Los cambios en los hábitos de vida durante un año no supusieron una mejoría de los factores de riesgo vascular ni de los parámetros de función vascular, consecuentemente tampoco observamos mejoría en la función auditiva.
4. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular tienen peor función auditiva que los individuos sin factores de riesgo.
5. La alteración de la función auditiva se asocia de forma estadísticamente significativa a la presencia de hipertrigliceridemia, perímetro abdominal elevado y ApoB elevada.
6. La pérdida de audición en nuestro estudio se asoció de forma directa con el incremento de E-selectina, no mostrando relación con el resto de parámetros

bioquímicos de estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial.

7. La rigidez arterial y el perímetro abdominal fueron los principales determinantes de la función auditiva

Referencias bibliográficas



1. Johnson LG, Hawkings JE Jr. Vascular changes in the human inner ear associated with aging. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972; 81:364-376.
2. Leithauser D. Hearing in old age. Hearing loss is never physiologic. *MMW Forstchr Med* 1999;17:36-38.
3. Kashiwado I, Hattori Y, Quio Y. Functional and morphological changes in the cochlea of cholesterol fed guinea pigs. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1994; 61:321-329.
4. Seidman MD, Quirk WS, Shirwany NA. Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea. *Ann N Y Acad Sci* 1999; Nov 28; 884:226-232.
5. González MA, Selwyn AP. Endothelial function, inflammation, and prognosis in cardiovascular disease. *Am J Med* 2003; Dec 8;115 Suppl 8A:99S-106S.
6. Lowry LD, Isaacson SR. Study of 100 patients with bilateral sensorineural hearing loss for lipid abnormalities. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1978; 87:404-408.
7. Suzuki K, Canelo M, Murai. Influence of serum lipids on auditory function. *Laryngoscope* 2000; 110:1736-1738.
8. Karlidag T, Acik Y, Kaygusuz I, Yalcin S, Gungor MY, Demirbag E. The effect of hyperlipidemia on hearing function. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2002; 9(2):112-116.
9. Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol rev* 2008; 88: 173-210.
10. Dallas P. Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr Opin Neurobiol* 2008; 18: 370-376.
11. Von Békésy, G. Some electromechanical properties of

- the organ of Corti. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1954; Jun;63(2):448-68.
12. Salt, A.N., Melichar, I., Thalmann, R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stria vascularis. *Laryngoscope* 1987; 97, 984-991.
 13. Wangemann, P., Schacht, J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In: Dallos, P., Popper, A.N., Fay, R. (Eds.), *Springer Handbook of Auditory Research: The Cochlea.* Springer, Berlin, 1996; 130-185.
 14. A. Zdebik, P Wangemann, Tj Jentsch. Potassium ion movement in the inner ear: insights from genetic disease and mouse models. *Physiol* 2009; 24: 307-316.
 15. Portmann M. , Portmann C. *Audiometría Clínica.* Edit: Masson. Enero 1975. ISBN: 84-311-0169-5.
 16. Boletín Oficial del Estado. Normativa: calificación del grado de minusvalía. BOE num. 22, Miércoles 26 de Enero de 2000.
 17. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo. Nota técnica de prevención 136-1985: Valoración del Trauma Acústico.
 18. Deficiencia, discapacidad y minusvalía auditiva. V Santos Hernández, F Zenker Castro, R Fernández Belda, JJ Barajas de Prat. *Auditio: Revista Electrónica de Audiología.* Vol. 3.(1) <http://www.auditio.com>. © *Auditio.com* 2006).
 19. Drexler H, Kastner S, Strobel A, Studer R, Brodde OE, Hasenfuss G. Expression, activity and functional significance of inducible nitric oxide synthase in the

- failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:955-63.
20. Luscher TF, Tschudi MR, Wenzel RR, Noll G. [Endothelial dysfunction and nitrogen monoxide (NO; nitric oxide)]. *Internist (Berl)* 1997;38:411-9.
 21. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III27-32.
 22. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-95.
 23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
 24. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature* 1999;399:601-5.
 25. Montagnani M, Chen H, Barr VA, Quon MJ. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Akt at Ser(1179). *J Biol Chem* 2001;276:30392-8.
 26. Natarajan P, Ray KK, Cannon CP. High-density lipoprotein and coronary heart disease: current and future therapies. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1283-99.
 27. Zhang X, Zhao SP, Li XP, Gao M, Zhou QC. Endothelium-dependent and - independent functions are impaired in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2000;149:19-24.
 28. Nofer JR, van der Giet M, Tölle M, et al. HDL induces NO-

- dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3. *J Clin Invest* 2004;113:569–81.
29. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes* 2004;53:2060-6.
 30. Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:341–52.
 31. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289 –95.
 32. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426–44.
 33. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–605.
 34. Sharman JE, Davies JE, Jenkins C, Marwick TH. Augmentation index, left ventricular contractility, and wave reflection. *Hypertension* 2009;54:1099 –105.
 35. McEniery CM, Spratt M, Munnery M, et al. An analysis of prospective risk factors for aortic stiffness in men: 20-year follow-up from the Caerphilly prospective study. *Hypertension* 2010;56:36–43.
 36. Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, Attia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:1231–7.

37. Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1799–805.
38. Nichols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th edn. London: Hodder Arnold, 2005; 216–231.
39. Badimón L, et al. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 1):17-26).
40. Kansas GS. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996;88:3259-87.
41. Roldan V, Marin F, Lip GY, Blann AD. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2003;90:1007-20.
42. Sakurai S, Kitamura A, Cui R, Yamagishi K, Tanigawa T, Iso H. Relationships of soluble E-selectin and high-sensitivity C-reactive protein with carotid atherosclerosis in Japanese men. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:339- 45.
43. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2004;291:1978-86.
44. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA, Jr., Libby P. An atherogenic diet rapidly induces ^{VCAM-1}, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule, in rabbit aortic endothelium. *Arterioscler Thromb*

1993;13:197-204.

45. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92.
46. De Caterina R, Basta G, Lazzerini G, et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlate of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2646-54.
47. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Kuvin JT, Lerman A. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2137-41.
48. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med* 2007;12:13-6.
49. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. *Am Heart J* 2003;146:168-74.
50. Naomi M. Hamburg, Joseph Palmisano, Martin G. Larson, Lisa M. Sullivan, Birgitta T. Lehman, Ramachandran S. Vasan, Daniel Levy, Gary F. Mitchell, Joseph A. Vita, Emelia J. Benjamin. Relation of Brachial and Digital Measures of Vascular Function in the Community: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 2011;57:390-396.
51. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S,

- Mitra D, Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. *J Appl Physiol* 2006;101:545-8.
52. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med* 2009;19:6-11.
53. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:2467-74.
54. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC, et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1761-8.
55. Haller MJ, Stein J, Shuster J, et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8:193-8.
56. Aversa A, Vitale C, Volterrani M, et al. Chronic administration of Sildenafil improves markers of endothelial function in men with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:37-44.
57. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE, et al. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* 2008;105:427-32.
58. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, et al. Digital

- assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1688-96.
59. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010;31:1142-8.
60. Ferre R, Aragones G, Plana N et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis* 2011; 216: 115–119.
61. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007;190:459-64.
62. Suarez C, Manzano L, Mostaza J, et al. [Prevalence of peripheral artery disease evaluated by ankle brachial index in patients with metabolic syndrome. MERITO I study]. *Rev Clin Esp* 2007;207:228-33.
63. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Fatar M, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS, Zannad F, Zureik M. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels,

- Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
64. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008
65. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC Jr, Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC Jr, Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(25):e50-103
66. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007 Jan 30;115(4):459-67.
67. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media

- thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998 Feb 15;128(4):262-9.
68. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(4):1253–1260.
69. LaMonte MJ, FitzGerald SJ, Church TS, et al. Coronary artery calcium score and coronary heart disease events in a large cohort of asymptomatic men and women. *Am J Epidemiol.* 2005;162(5):421–429.
70. Bruce A, Wasserman, A, Richey Sharrett, Shenghan Lai, Antoinette S. Gomes, Mary Cushman, Aaron R. Folsom, Diane E. Bild, Richard A. Kronmal. Risk Factor Associations With the Presence of a Lipid Core in Carotid Plaque of Asymptomatic Individuals Using High-Resolution MRI The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Stroke.* 2008;39:329-335.
71. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Graciani A, Villar F, Herruzo R. Mortality attributable to cardiovascular risk factors in Spain. *Eur J Clin Nutr* 2003;57 Suppl 1:S18-21
72. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2003;349:60-72.
73. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension:

- ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension Hypertension 2007, 25:1105–1187.
74. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, Ramos R, Sala J, Masià R, Rohlfis I, Elosua R, Kannel WB. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253-6
 75. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1209–1227.
 76. Cooney MT, Dudina A, d'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation* 2010;122:300–310.
 77. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, Persson M, Smith JG, Magnusson M, Christensson A, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pencina MJ, Wang TJ. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009 Jul 1;302(1):49-57.
 78. Davidson MH, Corson MA, Alberts MJ, Anderson JL, Gorelick PB, Jones PH, Lerman A, McConnell JP, Weintraub HS. Consensus panel recommendation for incorporating lipoprotein-associated phospholipase A2 testing into cardiovascular disease risk assessment guidelines. *Lancet*. 2008 Mar 15;371(9616):923-31.

79. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, Atwood S, Gaziano JM., Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11.
80. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, Venge P, Arnlöv J. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2107- 16.
81. Van Trijp MJ, Bos WJ, van der Schouw YT, Muller M, Grobbee DE, Bots ML. Non-invasively measured structural and functional arterial characteristics and coronary heart disease risk in middle aged and elderly men. *Atherosclerosis*. 2006 Jul;187(1):110-5.
82. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hobbs R, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M,

Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S; Document Reviewers:, Funck-Brentano C, Poldermans D, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques- Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglu L, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; Authors/Task Force Members, Eur Heart J. 2011 Jun 28.

83. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
84. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15: 539-53.
85. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.

86. Asma Ahmed, Talha Ehsan Khan, Tahira Yameen et al. Metabolic síndrome in Type 2 diabetes: Comparison of WHO, modified ATP III and IDF criteria. *J Pak Med Assoc* 2012; 62 (6): 569-574.
87. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008
88. National Heart, Lung, and Blood Institute. The 7th Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2004:1-104
89. Mosnier et al. Effects of acute and chronic hypertension on the labyrinthine barriers in rat. *Hear Res*. 2001; 151:227-236.
90. Johnsson LG, Hawkins JE Jr. Strial atrophy in clinical and experimental deafness. *Laryngoscope* 1972;82:1105-1125.
91. Rubinstein M, Hildesheimer M, Zohar S, Chilarovitz T. Chronic cardiovascular pathology and hearing loss in the aged. *Gerontology* 1977; 23: 4-9.
92. Fabinyi G. Regarding morphological and functional

- changes of the internal ear in arteriosclerosis. Laryngoscope 1931; 41: 663-670
93. Gates GA, Cobb JL, D'Agostino RB, Wolf PA. The relation of hearing in the elderly to the presence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119: 156-161.
 94. Rosenhall U, Sundh V. Age-related hearing loss and blood pressure. Noise Health 2006; 8: 88-94.
 95. Auzuki K, Kaneko M, Murai K. Influence of serum lipids on auditory function. Laryngoscope 2000; 110: 1736-1738
 96. Maia CA, Campos CA. Diabetes mellitus as etiological, factor of hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol 2005; 71: 208-214
 97. Chávez-Delgado ME, et al. Disfunció cócleo-vestibular en pacients con diabetes mellitus, hipertensió arterial sistémica y dislipemia. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011.doi: 10.1016/j.otorri.2011.09.001.
 98. Shargorodsky et al.:A prospective Study of Cardiovascular Risk Factors and Incident Hearing Loss in Men. Laryngoscope 120: September 2010.
 99. Gates GA et al. Presbycusis. Otolaryngol Head Neck Surg 1986; 100(4): 266-271
 100. Rosen S et al. Presbycusis: Study of a relatively noise free population in the Sudan. Ann Rhinol Laryngol. 1962; 71: 727-743
 101. Gates et al. The Relation of Hearing in the Elderly to the Presence of Cardiovascular Disease Risk Factors. Arch

- Otolaryngol Head Neck Surg. 1993; 119:156-161
102. Cruickshanks KJ et al. Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. JAMA. 1998; 279: 1715-1719
 103. Shargorodsky et al. A prospective study of cardiovascular risk factors and incident hearing loss in men. Laryngoscope 2010; 120: 1887- 1891
 104. Gopinath B et al. The effects of smoking and alcohol consumption on age-related hearing loss: the Blue Mountains hearing study. Ear Hear, 2010; 31: 277-282
 105. Mc Cormick JG et al. Spontaneous genetic hypertension in the rat and its relationship to reduced ac cochlear potentials: implications for preservation of human hearing. Proc Natl Acad Sci USA 1982; 79:2668-2672
 106. Kappelmann RB et al. Comparative morphometric analysis of cochlear vessels in WistarKyoto rats, spontaneously hypertensive rats, and aged spontaneously hypertensive rats. Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 97: 522-528
 107. Tachibana M et al. The site of involvement of hypertension within the cochlea. A comparative study of normotensive and spontaneously hypertensive rats. Acta Otolaryngol 1984; 97: 257-265
 108. Rarey et al. Correlative evidence of hypertension and altered cochlear microhomeostasis: electrophysiological changes in the spontaneously hypertensive rat. Hear Res 1996; 102: 63-69

109. Esparza DM et al. Systemic high blood pressure and inner ear dysfunction a preliminary study. Clin Otolaryngol 2007; 32:173-178
110. De Moraes et al. Hypertension as a factor associated with hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2006; 72: 533-540
111. Helzner EP et al. Hearing sensitivity in older adults: associations with cardiovascular risk factors in the health, aging and body composition estudy. J Am Geriatr Soc. 2011 June; 59(6): 972-979.
112. Külx E et al. Klinische Erfahrungen über Diabetes Mellitus. Jena. Fischer Verlag 1899
113. Strauss P et al. Inner ear and diabetes mellitus diabetic mutant mice. Laryngol Rhino Otol. 1982; 61 (6): 325-330.
114. Smith TL et al. Insulin-dependent diabetic microangiopathy in the inner ear. Laryngoscope. 1995; 105(3): 236-240
115. Wackym PA et al. Diabetes mellitus and hearing loss: clinical and hitopathologic relationships. Am J Otol 1986; 7(3): 176-182
116. Sakuta et al. Type 2 diabetes and hearing loss in npersonnel of the Self Defense Forces. Diabetes Res Clin Pract. 2007; 75: 229-234
117. Acar M et al. Audiologic evaluation in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab. 2012; 25 (5-6): 503-508
118. Mitchell P et al. Relationship fo type 2 diabetes to the

- prevalence, incidence and progression of age-related hearing loss. *Diabet Med.* 2009; 26(5): 483-488
119. Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. *J Assoc Res Otolaryngol* 2008; 9: 261-276; discussion 261-263
120. Hwang JH, Wu CC, Hsu CJ, Liu TC, Yag WS. Association of central obesity with the severity and audiometric configurations of age-related hearing impairment. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1796-1801
121. Shargorodsky et al.: Cardiovascular Risk Factors and Hearing Loss; *Laryngoscope*, 120: 1887-1891, 2010
122. Helzner et al. Hearing Sensitivity in Older Adults: Associations with cardiovascular risk factors in the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2011 June; 59 (6): 972-979
123. Heinrich UR, Helling K. Nitric oxide. A versatile key player in cochlear function and hearing disorders. *Nitric Oxide.* 2012 Aug 15; 27(2): 106-116
124. Henderson D et al. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear.* 2006 Feb; 27 (1): 1-19
125. Lindblad AC et al. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: a controlled trial. *Noise Health.* 2011 Nov-Dec; 13(55): 392-401

126. Van Eyken E, Van Camp G, Van Laer L. The complexity of age-related hearing impairment: contributing environmental and genetic factors. *Audiol Neurootol* 2007; 12:345-358.
127. Schuknecht HF. Further observations on the pathology of presbycusis. *Arch Otolaryngol* 1964; 80: 369-382.
128. Schuknecht HF, Ishii T. Hearing loss caused by atrophy of the stria vascularis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1966; 69: 1825-1833.
129. Friedland et al. Audiometric Pattern as a Predictor of Cardiovascular Status: Development of a Model for Assessment of Risk. *Laryngoscope*, 119: 473-486, 2009



Anexos



Formulario de recogida de datos:

▫

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y
FUNCIÓN AUDITIVA

Fecha

Sexo

Edad

Profesión

Antecedentes patológicos:

DM

DISLIPEMIA

HTA

CARDIOPATÍA

OTROS

IQ

Antecedentes ORL:

OTOTÓXICOS

INFECCIONES

OTROS

Factores de riesgo de hipoacusia:

Ant. familiars de hipoacusia:

Exploració clínica ORL:

Exploració audiomètrica:

1. Acumètria

2. Impedanciometria

RINNE

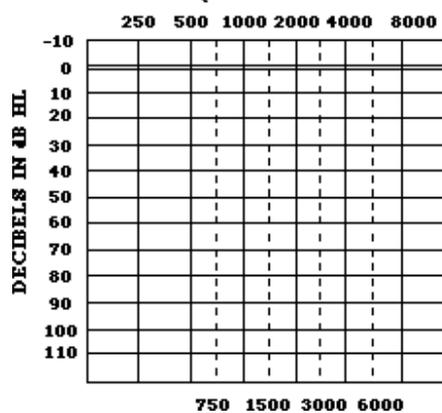
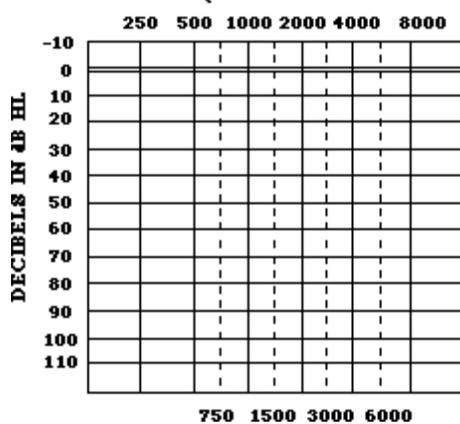
WEBER

3. Otoemissions

	125	250	500	1000	2000	3000	4000	8000
	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz	Hz
VA OD								
VO OD								
VA OI								
VO OI								

4 Audiometria tonal

5. Càlcul del IAB



EJEMPLAR PARA EL PARTICIPANTE

METBANC

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El/Lainforma el paciente
Sr./Sra.
de la existencia de un proyecto de investigación sobre factores de riesgo cardiovascular y pide su participación.

Estudio clínico y genético de pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia y síndrome metabólico

Este proyecto tiene por objetivo estudiar condiciones clínicas y genes que se sospeche que pueden estar involucrados en causar enfermedad cardiovascular o bien buscar nuevos genes que confieran susceptibilidad para la enfermedad. Por ser un estudio genético se necesita ácidos nucleicos (ADN, ARN) que se obtiene de una muestra de sangre de personas afectadas por factores de riesgo cardiovascular mayores como son la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. También es necesario trabajar con algunos datos de la historia clínica, la realización de una ecografía de arterias carótidas y femorales y la medición de la disfunción endotelial mediante una prueba no invasiva por capilaroscopia digital. Después de hacer los análisis bioquímicos y genéticos pertinentes se busca correlación entre estas variables y la enfermedad.

El estudio no supone ningún riesgo que no sea el derivado de la extracción de sangre.

El beneficio del estudio es profundizar en el conocimiento de la enfermedad para mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento. A corto plazo no se prevé que los resultados obtenidos del estudio puedan beneficiar al sujeto participante, sino que en todo caso serán unos resultados que beneficiarán a toda la población.

Los responsables del estudio, y por lo tanto de las muestras y los datos, son investigadores del Hospital Universitari Sant Joan de Reus, CAP Cambrils y CAP Reus V, que pueden establecer colaboraciones científicas con otras instituciones académicas o empresas privadas. En el caso de las empresas privadas, estas pueden obtener beneficios económicos derivados de los descubrimientos que se hagan con estas colecciones. La colaboración con otras instituciones puede suponer que se ceda parte de la muestra, procedimiento que se hará bajo las normas de confidencialidad y seguridad que le hemos explicado.

El equipo investigador garantiza la confidencialidad respecto a la identidad del participante y por otra parte garantiza que la colección y los resultados derivados de la investigación serán utilizados para los fines descritos y no otros.

He sido informado de la naturaleza del estudio que se resume en esta hoja y la de información al participante, he podido hacer preguntas que aclararan mis dudas y finalmente he tomado la decisión de participar, sabiendo que la decisión no afecta mi atención terapéutica en el centro y que me puedo retirar del estudio en cualquier momento.

	Nombre y apellidos	Fecha	Firma
Paciente			
Informante			

EJEMPLAR PARA EL ARCHIVO

ETIQUETA

METBANC

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El/La.....informa el paciente

.....informa el paciente

Sr./Sra. de la existencia de un proyecto de investigación sobre factores de riesgo cardiovascular y pide su participación.

Estudio clínico y genético de pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia y síndrome metabólico

Este proyecto tiene por objetivo estudiar condiciones clínicas y genes que se sospeche que pueden estar involucrados en causar enfermedad cardiovascular o bien buscar nuevos genes que confieran susceptibilidad para la enfermedad. Por ser un estudio genético se necesita ácidos nucleicos (ADN, ARN) que se obtiene de una muestra de sangre de personas afectadas por factores de riesgo cardiovascular mayores como son la hipertensión arterial, la hiperlipemia, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. También es necesario trabajar con algunos datos de la historia clínica, la realización de una ecografía de arterias carótidas y femorales y la medición de la disfunción endotelial mediante una prueba no invasiva por capilaroscopia digital. Después de hacer los análisis bioquímicos y genéticos pertinentes se busca correlación entre estas variables y la enfermedad.

El estudio no supone ningún riesgo que no sea el derivado de la extracción de sangre.

El beneficio del estudio es profundizar en el conocimiento de la enfermedad para mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento. A corto plazo no se prevé que los resultados obtenidos del estudio puedan beneficiar al sujeto participante, sino que en todo caso serán unos resultados que beneficiarán a toda la población.

Los responsables del estudio, y por lo tanto de las muestras y los datos, son investigadores del Hospital Universitari Sant Joan de Reus, CAP Cambrils y CAP Reus V, que pueden establecer colaboraciones científicas con otras instituciones académicas o empresas privadas. En el caso de las empresas privadas, estas pueden obtener beneficios económicos derivados de los descubrimientos que se hagan con estas colecciones. La colaboración con otras instituciones puede suponer que se ceda parte de la muestra, procedimiento que se hará bajo las normas de confidencialidad y seguridad que le hemos explicado.

El equipo investigador garantiza la confidencialidad respecto a la identidad del participante y por otra parte garantiza que la colección y los resultados derivados de la investigación serán utilizados para los fines descritos y no otros.

He sido informado de la naturaleza del estudio que se resume en esta hoja y la de información al participante, he podido hacer preguntas que aclararan mis dudas y finalmente he tomado la decisión de participar, sabiendo que la decisión no afecta mi atención terapéutica en el centro y que me puedo retirar del estudio en cualquier momento.

	Nombre y apellidos	Fecha	Firma
Paciente			
Informante			

METBANC HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Naturaleza del proyecto

El proyecto de investigación para el que le pedimos su participación tiene por título **“Estudio clínico y genético de pacientes con factores de riesgo cardiovascular mayores: Hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hiperlipemia y síndrome metabólico”**. El objetivo del estudio es identificar las bases genéticas y sus relaciones con las manifestaciones clínicas. En el estudio van a participar pacientes que presenten por lo menos alguna de estas enfermedades. Se prevé que la fase de reclutamiento de participantes tenga una duración de dos años. El análisis de los datos obtenidos y los análisis genéticos se puede prolongar más años. Los investigadores responsables del estudio pertenecen al Hospital Universitari Sant Joan de Reus, CAP Cambrils y CAP Reus V.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio longitudinal . En total se espera la participación de 400 personas.

En qué consiste la participación

1. Permitir que los investigadores puedan conocer y utilizar datos sociodemográficos y clínicos.
2. Realizar una entrevista diagnóstica.
3. Permitir una extracción de sangre en ayunas.
4. Permitir la realización de una ecografía de arterias carótidas y femorales.

Qué hacen los investigadores con la muestra de sangre

Las muestras de sangre se procesarán para separar el plasma de las células. El plasma se guarda congelado para efectuar, posteriormente, análisis bioquímicos. De las células sanguíneas se extrae el material genético (ADN y ARN) con lo que se realizarán los análisis genéticos. En el caso de que el ADN o ARN obtenido fuera insuficiente le pediríamos una nueva extracción de sangre o aplicaríamos técnicas de amplificación en el laboratorio.

Parte del plasma, del ADN y ARN de su muestra se depositará congelado en el banco de muestras del centro para análisis futuros con el mismo objetivo. Este material se podrá compartir con otros grupos de investigación de centros públicos o de empresas privadas, procedimiento que siempre se hará bajo las normas de seguridad y confidencialidad necesarias.

Cada vez que los investigadores planteen un nuevo proyecto, este será evaluado por el Comité de Ética para que verifique que el objetivo del estudio no es distinto del que usted ha sido informado.

Qué hacen los investigadores con los datos que recogen

Los datos se guardan en ficheros en papel o informatizados. Estos ficheros identifican a cada participante con un código, por lo que no contienen ni su nombre ni ningún dato que pueda vulnerar su derecho a la confidencialidad. Con los datos de estos ficheros después se realizan análisis estadísticos para relacionarlos con los resultados de los análisis genéticos. Finalmente los resultados derivados de estos análisis se publican en revistas científicas.

Estos datos no se utilizarán para ninguna otra finalidad que no sea la descrita y para su uso se seguirá siempre: su voluntad, la normativa vigente al respecto de la protección de datos de carácter personal y en general la ética en la investigación científica.

Qué hacen los investigadores con las imágenes ecográficas

Las imágenes se guardan en ficheros informáticos. Éstos identifican a cada participante con un código, por lo que no contienen ni su nombre ni ningún dato que pueda vulnerar su derecho a la confidencialidad. Con los datos de estos ficheros después se realizan análisis estadísticos para relacionarlos con los resultados de los análisis genéticos y datos clínicos. Finalmente los resultados derivados de estos análisis se publican en revistas científicas.

Los datos no se utilizarán para otras finalidades que no sean las descritas y para su utilización se seguirá siempre: su voluntad, la normativa vigente respecto a protección de datos de carácter personal y en general a la ética en la investigación científica.

Beneficios y riesgos de participar en el estudio

El beneficio del estudio es profundizar en el conocimiento de las enfermedades para tratar de mejorar la detección, el diagnóstico y el tratamiento. A corto plazo no se prevé que los

resultados del estudio puedan beneficiar directamente al participante, sino que serán unos resultados que beneficiaran a la población en general.

Este estudio puede ayudar a identificar rasgos de las enfermedades y genes que contribuyan a descubrir nuevas posibilidades diagnósticas, nuevos tratamientos o nuevas situaciones de interés comercial. En ese caso, usted como participante no podrá reclamar compensaciones económicas.

Los riesgos para los participantes del estudio son mínimos o inexistentes. Excepcionalmente puede aparecer alguna complicación menor derivada de la extracción de sangre.

Garantía de participación voluntaria

Los investigadores le garantizamos que, sea cual sea su decisión respecto a la participación en el proyecto, de ninguna manera se verá afectada su atención por el personal del centro. Además, en el caso de que usted acepte participar, debe saber que se puede retirar en cualquier momento sin tener que dar explicaciones, y en tal caso, su muestra será retirada del banco.

Confidencialidad

El centro y los investigadores se responsabilizan que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación i los datos del participante. El nombre y los datos que permiten identificar el paciente sólo constan a la historia clínica. Todos los datos de esta investigación, se guardan informatizados en unos ficheros especialmente diseñados para la investigación y ni su nombre ni ningún dato que pueda identificarlo aparecerán en ellos. Cada participante se identifica con un código para evitar utilizar su nombre, de tal forma que este código le identifica en todo el estudio (en las muestras, en las bases de datos, etc.). Los investigadores que no pertenecen al equipo asistencial, como por ejemplo los del laboratorio reciben identificadas las muestras sólo con el código. Todos estos procedimientos están sujetos a la "Llei Orgànica 15 /1999 del 13 de desembre sobre protecció de dades de caràcter personal" y adscritos al "Codi Tipus de protecció de dades de la Unió Catalana d'Hospitals".

Preguntas

Ahora le damos la oportunidad para, si no lo ha hecho con anterioridad, hacer preguntas. Las vamos a responder de la mejor manera posible



