

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**CUANDO EL CEREBRO NO
ESCUCHA: ALGUNAS
REFLEXIONES SOBRE
LA SORDERA**

DISCURSO

para la recepción del Académico Electo
ILMO. DR. D. MIGUEL ÁNGEL MERCHÁN CIFUENTES

y contestación del

ILMO. DR. D. CÁNDIDO MARTÍN LUENGO
Académico de Número de la
Real Academia de Medicina de Salamanca



SALAMANCA, 2017



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE EDUCACIÓN,
POLÍTICA SOCIAL Y DEPORTE

Printed in Spain. Impreso en España
Depósito Legal: S. 415-2017

NUEVA GRAFICESA, S.L.
Avda de la Aldehuela, 80
37003 Salamanca

*Dedicado a mi futuro:
A mi nieta Marina Merchán Du*

Si hay algo en nosotros verdaderamente divino, es la voluntad. Por ella afirmamos la personalidad, templamos el carácter, desafiamos la adversidad, reconstruimos el cerebro y nos superamos diariamente.

S. Ramón y Cajal

ÍNDICE

Prólogo	11
La sordera y el oído interno.....	21
El cerebro silente	29
Rompiendo el muro del silencio	43
Epílogo	49
Discurso de contestación del Ilmo. Sr. Dr. D. Cándido Martín Luengo.....	51
Bibliografía.....	65

PRÓLOGO

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Excmos. Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y Señores,
Amigos todos:

No por bien conocido es menos oportuno mencionar aquí que la Academia en sus orígenes fue uno de los tres gimnasios de la Atenas de Sócrates y se encontraba ubicada en el Cerámico, o barrio de los alfareros, al noroeste de la Acrópolis. En la Grecia clásica los Gymnasia estaban dedicados a la educación física y a la formación filosófica y espiritual de los ciudadanos y para muchos eruditos son los verdaderos precursores de las actuales universidades. En el 389 a. de C. la escuela filosófica de Platón recibe también el nombre de Academia por tener su sede en los jardines de Academos, en Atenas. A pesar de que en sus orígenes estuvo dedicada al desarrollo y enseñanza de la filosofía, en su larga existencia, la Academia de Platón tuvo por objeto además la enseñanza de las matemáticas, la medicina, la retórica y la astronomía. A pesar de su cierre por el emperador Justiniano en el siglo VI, la esencia de sus fines se trasladó a la edad moderna. De este modo entre los siglos XVI y XVIII se crean academias en toda Europa, como la del Cimento o la dei Linzei en Italia, la Royal Society en Gran Bretaña, o la Académie des sciences francesa. Todas ellas contribuyeron significativamente al avance de las ciencias y las

artes y a la modernización de la sociedad. En 1582 se crea en Madrid la Academia Real Mathematica y cien años más tarde, en 1693, nace en Sevilla la primera Academia de Medicina de España y



Juan Bautista Muñoz y Peralta.
(1695 - 1746)

de Europa. El origen de esta última se debe a Juan Muñoz y Peralta, catedrático de la Universidad sevillana, y a Diego Mateo Zapata. Estos médicos y filósofos avanzados a su tiempo fundaron la Veneranda Tertulia Hispalense que más tarde daría lugar a la Academia de Sevilla, creada bajo real cédula de Carlos II el año 1700. En el fondo de sus objetivos se puede encontrar como lugar común la oposición, en la nueva medicina, a la filosofía natural de Aristóteles y una postura a favor de la nueva física separada de la metafísica. Esta demolición controlada del convencional edificio aristotélico en los comienzos del XVIII representó en realidad la apertura de la puerta a la medicina basada en la evidencia científica, implicando un giro extraordinario en los fundamentos de la práctica médica y su enseñanza universitaria. Contaron estos pioneros con el apoyo

inicial de las cortes de Carlos II y Felipe V y, como era de esperar, la oposición declarada del Tribunal de la Inquisición. Sin lugar a dudas, esta Academia primigenia, igual que otras similares del XVIII en las ramas del arte, la ciencia y las humanidades, fue el primer motor para un avance siempre dificultoso de nuestro país hacia una sociedad más abierta e ilustrada.

Los tiempos han cambiado y están cambiando a velocidad creciente en los momentos actuales. Sin embargo si Juan Muñoz y Peralta y sus extraordinarios contertulios consiguieron transformar el Galenismo imperante en los estudios de medicina previos al XVIII, corresponde hoy de igual modo a las academias vigilar críticamente los nuevos derroteros de nuestra ciencia y nuestra profesión. Sé muy bien y valoro mucho el honor que supone mi nombramiento, pero también que con él adquiero la responsabilidad de seguir la tradición de aquellos primeros novatores. Considero por ello que mis ahora compañeros me han concedido un extraordinario foro de debate y una gran oportunidad para aportar ideas y remover conciencias, para tratar de conseguir en nuestro entorno, desde el mundo del saber médico, una sociedad más avanzada, más libre y más justa. Es así que por tanto podemos decir que, como en el pasado, existen muchos nuevos asuntos pendientes sobre los que parece obligado tomar postura en la actualidad. Como botones de muestra, cabe mencionar, por acuciantes, la deriva hacia una práctica médica, por algunos calificada de industrial, centrada más en la tecnología que en la ciencia y el enfermo; la falta de un esquema efectivo, no memorístico, para la enseñanza de nuestro saber en la universidad; la denuncia de comportamientos poco éticos en la divulgación periodística y sus consecuencias para la salud; o la imposibilidad actual para nuestros jóvenes médicos de adquirir una adecuada base científica y antropológica.

Llegado este punto me parece también obligado reflexionar sobre las causas y circunstancias que pueden haber concurrido para que se me haya propuesto y, posteriormente aceptado en esta Real Academia. ¿Experiencia, trayectoria y excelencia profesional?. La areté o excelencia de los ciudadanos griegos comprendía virtudes como la valentía, la moderación o equilibrio y la justicia. De todas ellas debe pertrecharse el neófito en ceremonia tan señalada como la que ahora nos ocupa. Sin embargo, si no se dispone de todas estas virtudes, como seguramente es mi caso, es condición al menos tratar de ser justo. Para ello quiero comenzar reconociendo que los potenciales méritos que me han conducido a presentarme ante ustedes hoy, lo son en realidad de las muchas personas de extraordinaria valía que me han ayudado, alentado y enseñado durante toda mi vida académica. De todas ellas, sin duda la primera mención debe ser a mis padres, Jaime y Angelines. Mi padre, médico y gran admirador de Cajal y Marañón, me enseñó cariño, disciplina y el concepto humanístico y antropocéntrico de la medicina. En perfecta coordinación con mi madre, mi padre, el D. Jaime muy querido por sus enfermos en Madrid, se propuso y logró, mediante un complejo sistema de refuerzos negativos (pues siempre se opuso a que estudiáramos nada relacionado con el mundo sanitario), que sus dos hijos acabáramos siendo profesores de la Facultad de Medicina. Su inteligencia, cariño, esfuerzos y sacrificios nunca recibirán por mi parte suficiente agradecimiento.

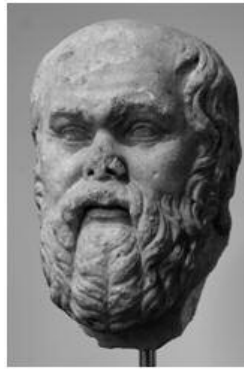
Mención singular debo hacer ahora a mis directores de tesis doctoral y maestros, D. Agustín Bullón Ramírez y mi hermano, Jaime Merchán Cifuentes, quienes durante mi período como médico interno residente en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de San Carlos fueron capaces de transmitirme, hace ya más de cuatro décadas, los fundamentos del método científico, la profesionalidad en el quehacer cotidiano

y la disciplina en el trabajo académico y clínico. De esta maravillosa época de inicio de mi caminar académico resulta obligado mencionar a mis compañeros de tesis doctoral, la Dra. Ludeña de la Cruz y el Dr. Gil Loyzaga, de los que aprendí la entrega, la amistad y el cariño y con quienes compartí sinsabores, trabajos y vigiliás. En los años setenta los tres iniciamos una línea de investigación en otología promovida por Jaime Merchán y Joaquín Poch, desarrollando nuestras tesis sobre la ultraestructura y el desarrollo embrionario del órgano de Corti y sobre los efectos ototóxicos de los antibióticos aminoglucósidos. A nuestro joven grupo se incorporaron como alumnos internos Carlos González y José Manuel Juiz, actualmente catedrático en la Universidad de Castilla-La Mancha, entrañable amigo y compañero de proyectos durante más de treinta años. Con la Dra. Ludeña, mi esposa, desde aquellos alegres años setenta he compartido destino, proyectos, felicidad y vida, en un continuo apoyo mutuo. Desde esta tribuna, gracias Loli por tu ayuda y extraordinario ejemplo de sacrificio y superación.

La mayor parte de mi vida académica ha transcurrido en la Universidad de Salamanca, por la que siento la mayor gratitud y cariño por haberme conferido el honor y la enorme responsabilidad de desarrollar mi trabajo de investigación y de conocer y formar estudiantes de Medicina y doctorado.

Cuentan las crónicas que Sócrates en una reunión con jóvenes en el gimnasio de la Academia de Atenas discutía sobre la diferencia entre opinión y conocimiento, cuestionando con elegancia la validez de los fundamentos de los sofistas. Decía Sócrates no saber nada con certeza y a consecuencia de ello le preguntaba un joven cómo era posible enseñar cuando no se sabe nada. Repuso el filósofo que su sabiduría consistía en haber concluido que los hombres creen saber sin que eso sea cierto. Explicaba que él había aprendido de su madre Fainarate, que tenía la profesión de comadrona, el arte del alumbramiento.

De este modo, el sabio ateniense proponía que la enseñanza no se debe basar en transmitir conocimiento, sino en hacer nacer las ideas en sus discípulos (mayéutica), y planteaba que el verdadero conocimiento no se aprende, sino que se llega a él mediante conclusiones propias. La eficacia formativa de estas reflexiones no se puede cuestionar cuando vienen de quien tuvo por discípulo a Platón y a los fundadores de las principales corrientes de filosofía moral de la historia,



Sócrates de Atenas siglo V a.C.

Más de 2000 años después surge la figura de Renato Descartes, cuyos fundamentos filosóficos, de fondo claramente socrático, permitirían sentar las bases del moderno método científico. Para Descartes, los sentidos engañan y tras buscar la verdad absoluta en las matemáticas y en la medicina, nos lega la incertidumbre, el contraste de pareceres y la duda metódica como único camino para hacer avanzar el conocimiento. Estudiar su legado intelectual resulta hoy tan fundamental como ayer para la enseñanza y el progreso de la ciencia.



René Descartes
(1595 - 1650)

Sobre esta base racionalista, socrática y cartesiana en sus fundamentos, he tratado, con más o menos éxito, de hacer avanzar por sí mismos a los estudiantes que han trabajado conmigo. A todos ellos, en particular a los que se quieran considerar mis discípulos, muchos de ellos en la actualidad prestigiosos profesores o investigadores en centros nacionales e internacionales, quiero agradecer profundamente lo mucho que me han aportado para mejorar como científico y sobre todo como ser humano. También les quiero pedir disculpas si en alguna ocasión, espoleado por la competitividad de los tiempos, les exigí demasiado haciéndoles soportar cierta rudeza ocasional de mi carácter. No puedo dejar de recordar a los que iniciaron conmigo la andadura salmantina en los ochenta. Su esfuerzo en los duros años en la vieja Facultad de la calle Fonseca a mi parecer así lo requiere. De este modo quiero dar las gracias a la Dra. Lopez (Lita) por su lealtad y cariño, al Dr. Enrique Saldaña por su solidez intelectual y espíritu crítico, y al Dr. Sánchez Malmierca por transmitir a todos su afán de superación. Todos ellos son catedráticos de la universidad española y se formaron tanto en Salamanca como en diferentes universi-

dades europeas y norteamericanas. También, de aquel grupo inicial, dedico un recuerdo a la Dra. Bajo Lorenzana por empujarnos a ir siempre un punto más allá de los planteamientos convencionales. Victoria, tras realizar su tesis doctoral en Salamanca y Lausana, marchó a la universidad de Oxford donde actualmente es también catedrática en el Departamento de Fisiología. Aquel extraordinario equipo fue en realidad el responsable de poner en marcha un grupo de investigación auditiva en Salamanca que es actualmente reconocido internacionalmente, y cuyos resultados se citan profusamente en las mejores revistas científicas de nuestra especialidad. Sus esfuerzos, su inteligencia, su generosidad y capacidad formativa dieron lugar a muchos y muchos más investigadores dispersos hoy por el mundo. De entre los que se han formado directamente junto a mi en los últimos años deseo mencionar a la Dra. Cheryl Clarkson, actualmente en la Universidad de Washington, y a la Dra. Verónica Lamas, que desarrolla su trabajo en la Harvard Medical School en Boston. Mis disculpas por no mencionar a todos los demás, porque son muchos y una omisión en este caso sería del todo imperdonable. Para finalizar mencionar a mi actual estudiante de doctorado Marianny Pernia para recordarle desde este foro, que ningún reto, ni siquiera el de la corteza cerebral en el que está trabajando, es demasiado grande si, como decía Cajal, se arma de tesón y voluntad. Todos mis discípulos y colaboradores deben saber expresamente que ayudaron a esculpir mi cerebro, a modelar mi carácter y a llenar de afecto mi vida profesional.

Un recuerdo muy especial a la que siempre he considerado mi maestra en mi aventura neurocientífica, la Dra. Kisten Osen, catedrática emérita de la Universidad de Oslo, quien guió mis pasos con generosidad, paciencia, inteligencia y, sobre todo, firmeza cuando en los años 80 quise dar el salto desde el estudio del receptor hacia la investigación del sistema nervioso central

auditivo. Finalmente quiero agradecer públicamente su apoyo y ayuda a Ignacio Plaza, Nacho, mi más cercano compañero, leal amigo, excelente técnico y psicoterapeuta consumado, sin el que mi trabajo y el de mis estudiantes habría resultado imposible en esta últimas décadas.

Gracias por descontado al conjunto de académicos aquí presentes que han tenido a bien nombrarme, y muy especialmente al Dr. Cándido Martín Luengo, que aceptó generosamente responder a este discurso y que ha sido siempre para mí, en los más de 30 años que hemos compartido el trabajo docente en la Facultad de Medicina, un ejemplo de amistad, seriedad, constancia y compañerismo. Igualmente gracias a los Dres. Juan Jesús Cruz Hernández y Ángel Sánchez Rodríguez, caros amigos, compañeros y excelentes académicos, que promovieron y apoyaron mi candidatura.

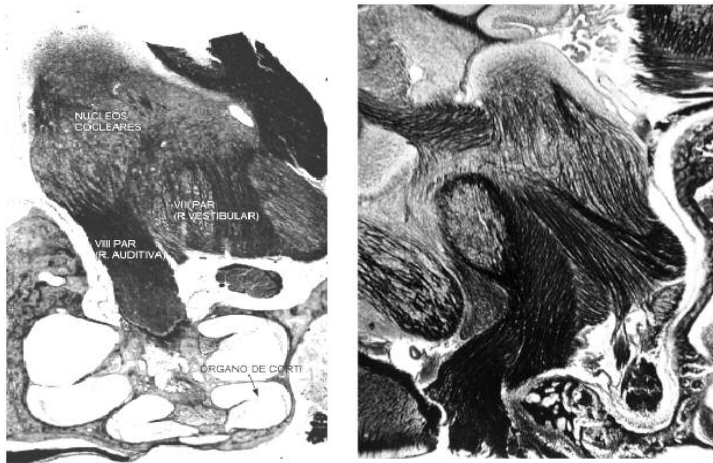
Mi agradecimiento finalmente al presidente de esta Academia, el Dr. Enrique Battaner, no solo por su apoyo en mi nombramiento como académico, sino también por su complicidad en la lucha por mantener un alto nivel en la docencia de nuestras complementarias asignaturas en la Facultad de Medicina y, desde luego también, por su apoyo en la etapa de creación del Instituto de Neurociencias durante su mandato como Rector.

El tema que he elegido posee cierta complejidad y, de desarrollarlo en profundidad, podría convertirse en un reputado somnífero potencialmente patentable por la industria farmacéutica. Por ello, trataré de enfocarlo como una reflexión personal de carácter divulgativo que permita algunas licencias y algunas anécdotas que contribuyan a aligerar el contenido. Si en algún momento me desviara de estas buenas intenciones, lo que, dado el tema elegido y mi trayectoria personal, parece probable, quiero pedir disculpas por adelantado y apelar a su benevolencia y a su paciencia.

LA SORDERA Y EL OÍDO INTERNO

Se considera que la sordera incapacitante, según datos recientes, afecta a más de 360 millones personas en el planeta, de los cuales 32 millones son niños. Por otro lado, en el mundo occidental, donde la sordera cobra un carácter epidémico, aproximadamente una tercera parte de adultos de más de 65 años se ven afectados por presbiacusias incompatibles con la comunicación verbal sin ayudas auditivas. Desde el enfoque amplio de esta disertación, podríamos definir la hipoacusia neurosensorial como una disminución o pérdida dinámica de la función del oído originada por agentes genéticos, físicos, químicos o biológicos, equilibrada o descompensada por los cambios adaptativos del sistema nervioso central.

Escondido en las profundidades del peñasco del temporal, el oído interno alimenta de información acústica y cinético-gravitatoria al cerebro. En su estructura básica se trata de un conducto óseo helicoidal tapizado y tabicado por membranas. En semejante sima ósea, la cóclea recibe la vibración de las ondas de presión procedentes del tímpano por medio de una cadena de diminutos huesecillos. La vibración del hueso estribo que impacta en la ventana oval, genera a través del medio líquido que rellena el caracol, un cambio mecánico dinámico en la membrana, la basilar, que



Microfotografía tomada de una sección histológica teñida con el método de Kluver Barrera para ver la mielina (izquierda). Se trata de una sección sagital que comprende la coclea, el nervio auditivo y su diana, los núcleos cocleares. En oscuro se distinguen las fibras mielínicas compactas y luego ramificadas del nervio auditivo. A la derecha una sección similar teñida con el método de Cajal Castro (plata reducida).

soporta el receptor auditivo. Lo que sucede después, hasta que las células ciliadas internas del órgano de Corti estimulan las dendritas distales de las neuronas del ganglio espiral, es un verdadero milagro de bioingeniería.

Como si de un instrumento musical se tratara, el oído interno dispone de un oscilador que vibra (la membrana basilar) y un resonador que amplifica la señal (las células ciliadas externas). Como resultado de tan sofisticado mecanismo, el receptor auditivo dispone de la capacidad de analizar lo que dura un sonido (propiedades temporales), su mezcla de frecuencias (propiedades espectrales) y dónde se encuentra la fuente sonora (propiedades binaurales). Para desarrollar estas funciones,

dispone de un sistema fino de análisis hidromecánico de las ondas de presión (transducción del sonido) que culmina generando cambios electro-químicos capaces de producir secuencias de potenciales de acción en el nervio para la codificación de la señal por el sistema nervioso central.

Como si de un arpa se tratase, la membrana basilar está compuesta de fibras transversales protocolagénas de longitud variable que dan soporte al órgano de Corti. Estas fibras, que son más largas en el ápex coclear y se acortan progresivamente hacia la base, convierten a la membrana basilar, como el instrumento musical, en un analizador armónico. Así las cosas, el impacto de la vibración procedente del estribo provoca en esta estructura ondas con una dinámica de deformación similar a una sacudida sobre un tapete o una alfombra. Este comportamiento mecánico se conoce, en honor a quien lo descubrió, como “onda viajera de Davis” (Davis, 1983). En resumen y a los efectos del análisis del espectro de frecuencias, podríamos concluir que la onda viajera y su dispersión, así como la propia estructura de la membrana basilar, conducen a que el estado vibratorio de las células ciliadas generado por el sonido sea progresivamente diferente dependiendo de su posición en la hélice coclear¹. En 1863 Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz publicó su libro titulado “Sobre las sensaciones de tono como base fisiológica para la teoría de la música”, donde se concluye que cualquier sonido complejo puede ser considerado como una mezcla de la frecuencia fundamental y sus armónicos con diferentes amplitudes.

1 Ver: (Robles and Ruggero, 2001)



Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz
(1821 - 1894)

En 1890, para apoyar su teoría de onda, Helmholtz construye su famoso resonador y determina los fundamentos de la transformación adiabática para los cambios de presión y volumen de un recipiente como base para comprender las oscilaciones armónicas. La ecuación vectorial y el resonador de Helmholtz fueron sin duda el avance en física más importante para comprender el efecto de las ondas sonoras en el interior de la cóclea y sentaron la base teórica para la audiolología moderna.



Georg Von Békésy
(1899 -1972)

Sin embargo, la idea del analizador de frecuencias, latente inicialmente en los originarios planteamientos de Hemholtz, fue luego desarrollada y aplicada a las propiedades de la membrana basilar por el científico húngaro George Von Bekesy, Premio Nobel de Medicina en 1961. Su demostración de la propagación de la onda en la membrana basilar, publicada en 1960 en su famoso libro *Experiments in Hearing*, determinó las bases del análisis biológico espectral del sonido. Las bases micromecánicas del análisis espectral han sido ampliadas y modificadas, como veremos más adelante, a raíz de estudios más recientes (Guinan y cols., 2012).

Para entender la verdadera dimensión científica de von Helmholtz, viene al caso una entrevista que Jorge Larriva, catedrático de la universidad autónoma de Mexico, le hizo a mediados del siglo pasado a D. Rafael Lorente de Nó, discípulo de Cajal, en el laboratorio del Premio Nobel Robert Bárány, en la universidad de Uppsala. Ellos platicaban, como se suele decir en el bellissimo país de las maravillas, sobre qué es la genialidad. D. Rafael respondió que “parece ser la capacidad de inferir la realidad a partir de la interpretación de una sucesión de eventos que, por lo general, son juzgados por los demás como triviales o fenomenológicamente irrelevantes”. Como ejemplo para aclarar su punto de vista, Lorente añade: “¿Usted sabe que alguien que no sabía anatomía infirió la organización de la cóclea?... ¿Sabe usted que von Helmholtz postuló que para que la percepción de los sonidos fuera posible en los terrestres, debería haber un sistema reductor de frecuencias que interactuara con un sistema sólido y éste a su vez con una fase hidráulica? Así, Helmholtz, siendo un estudiante de Medicina, infirió cómo, de hecho, están concatenados el oído medio y la cóclea misma.”

ciales propiedades piezoeléctricas que se conoce como prestina (Dallos and Fakler, 2002). La parte negativa para el problema de la sordera de estos amplificadores biológicos del oído es que la actividad mitocondrial que requiere su función y sus altos índices metabólicos hacen que sean extremadamente frágiles. De este modo el envejecimiento, el trauma acústico, la aspirina, ciertos diuréticos y antibióticos y, en general, las medicinas ototóxicas provocan su degeneración y son por ello se convierten en causa prima de muchas hipoacusias. A la vista de lo dicho, es fácil inferir que, debido a su función como analizador de frecuencias, la pérdida de estas células ciliadas provoca sobre todo la incapacidad para distinguir con claridad el lenguaje o la música.

Como hemos visto, la respuesta micromecánica del receptor se produce de forma automática por la deformación simultánea de las células ciliadas internas y externas, pero también está activamente regulada (v.s.) por las neuronas situadas en el sistema nervioso central que originan el conocido reflejo olivococlear de Galambos.

Este segundo componente, la regulación central del receptor, es muy importante de cara a entender muchas claves de la fisiopatología de la sordera. De forma coloquial, podríamos decir que, en el oído normal, tras la estimulación sonora se mantiene un dialogo con el cerebro que da lugar a una adaptación continua de las entradas sensoriales. De perderse una parte pequeña de las muy delicadas células amplificadoras, esta capacidad de retroalimentación temporal dinámica del cerebro puede compensar parcialmente las sorderas. De este modo, la claudicación progresiva de este sistema de retroalimentación central-periférico por pérdida de células externas generaría la incapacidad para discriminar el lenguaje .

El modo en que el cerebro reajusta de forma continua en la cóclea la señal que recibe ha sido muy bien estudiado por el grupo de investigación de Salamanca tanto en modelos expe-

rimentales, como mediante experimentos psicoacústicos con pacientes (Lopez-Poveda and Eustaquio-Martin, 2014) . El reflejo olivo coclear fue descrito por Robert Galambos mediante un conjunto de extraordinarios experimentos consistentes básicamente en seccionar el haz olivo coclear en la base del cuarto ventrículo de gatos y analizar la respuesta eléctrica de la cóclea al sonido (Galambos, 1956). El efecto claro de esta sección fue la depresión de la respuesta eléctrica del receptor, lo que demostró que las respuestas al sonido están sometidas a un control neural. Décadas después, se determinaron las bases biológicas de este fenómeno cuando se analizaron en detalle los componentes centrales del haz olivo coclear, sus conexiones con las células ciliadas internas y externas del receptor, y la compleja neuroquímica de la regulación de la respuesta del ganglio espiral (Guinan, 2006). Pero, además de la importancia de estos factores para comprender cómo se oye, estos datos son de extraordinaria relevancia en el tratamiento de la sordera dado el conocido papel protector del sistema eferente olivococlear (Darrow y cols., 2007) y, singularmente, el de uno de sus principales neurotransmisores, la dopamina (Lendvai y cols., 2011). Más allá del automatismo que encierra el término —reflejo olivococlear—, es sabido, como quedó dicho, que en niveles superiores mesencefálicos y telencefálicos, también se regula la respuesta de la cóclea. El control cortical de la actividad del receptor ha sido demostrado en un estudio reciente bloqueando químicamente o por frío la corteza auditiva (Terreros y Delano, 2015). La regulación cortical de la respuesta coclear encierra un profundo reto para entender la verdadera complejidad del funcionamiento del sistema auditivo y nos obliga, para entender la fisiopatología de la sordera, a penetrar en las bases de la plasticidad del cerebro.

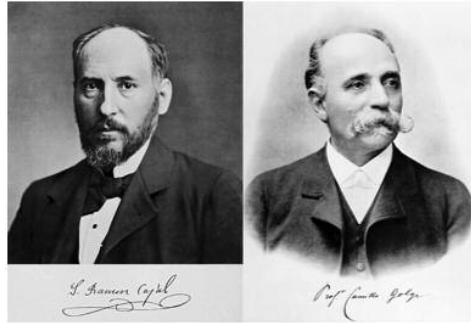
EL CEREBRO SILENTE

Las neuronas han desarrollado la forma más eficiente y dinámica de comunicación al transmitir a gran velocidad señales combinadas eléctricas y químicas. Esta especialización en el nivel organizativo jerarquizado de las redes neuronales y su dinámica de procesamiento permite generar en los seres humanos fenómenos como el pensamiento o el lenguaje. Por ello, y por otras razones que omito, comprender la mecánica del funcionamiento y adaptación de las redes de neuronas es un objeto central de estudio de la neurociencia actual. Esbozar algunas pinceladas sobre los principios que rigen esta dinámica de comunicación será ahora necesario para luego penetrar en el análisis de cómo opera en el cerebro sordo y en el cerebro reconectado mediante un implante coclear o un audífono.

La neuroplasticidad es en realidad la capacidad continua de las redes neuronales del cerebro para modificarse en respuesta a la experiencia sensorial, a lesiones o a cambios genéticos o inmunológicos.

Comencemos por decir que frente a la información sensorial, las redes de neuronas disponen de una vasta capacidad de cambiar el número, la distribución y la eficacia (fuerza sináptica) de sus conexiones. Santiago Ramón y Cajal publicó en 1888 un artículo sobre la estructura de los centros nerviosos de las aves en el que analizó las finas excrescencias de los cuerpos y dendritas de las neuronas que se conocen como espinas. Cajal sostuvo, en pleno debate frente a las teorías reticularistas, que las superficies espinosas de las membranas neuronales observadas con el método de Golgi representan dispositivos específicos de conexión sináptica de carácter

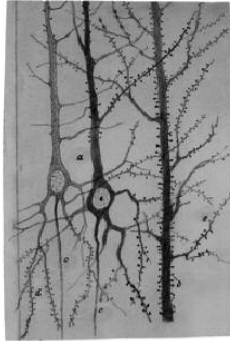
fugaz (él los denominó besos entre neuronas) y planteó que, lejos de ser artefactos de tinción, como sostenían otros, constituyen un mecanismo de ampliación, selección y regulación de los contactos entre ellas. De este modo, en su obra magna sobre la fina estructura del sistema nervioso propone que “estos procesos neuronales tienen movimientos ameboides y realizan contactos con las ramas axonales que pueden suprimirse tras una retracción protoplásmica”. Añade que “durante el sueño, las dendritas de las células piramidales pueden retraerse y hacer cesar la excitación proveniente de los órganos sensoriales” (Cajal, 2007).² Estas aseveraciones han sido ampliamente comprobadas recientemente y más en particular al combinar los efectos del sueño con el entrenamiento motor (Yang y cols., 2014).



*Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)- Izquierda-
Camilo Golgi (1843 – 1926) – Derecha-*

Actualmente, gracias a técnicas como la microscopía confocal in vivo (Dumitriu y cols., 2011), también se ha demostrado que las espinas dendríticas, tal como postuló el maestro, disponen de capacidad de retracción y extensión y pueden aumentar o

2 A los curiosos sobre este tema, les recomiendo el reciente trabajo del Dr. Yuste, de la Universidad de Columbia, en Nueva York (Yuste, 2015).

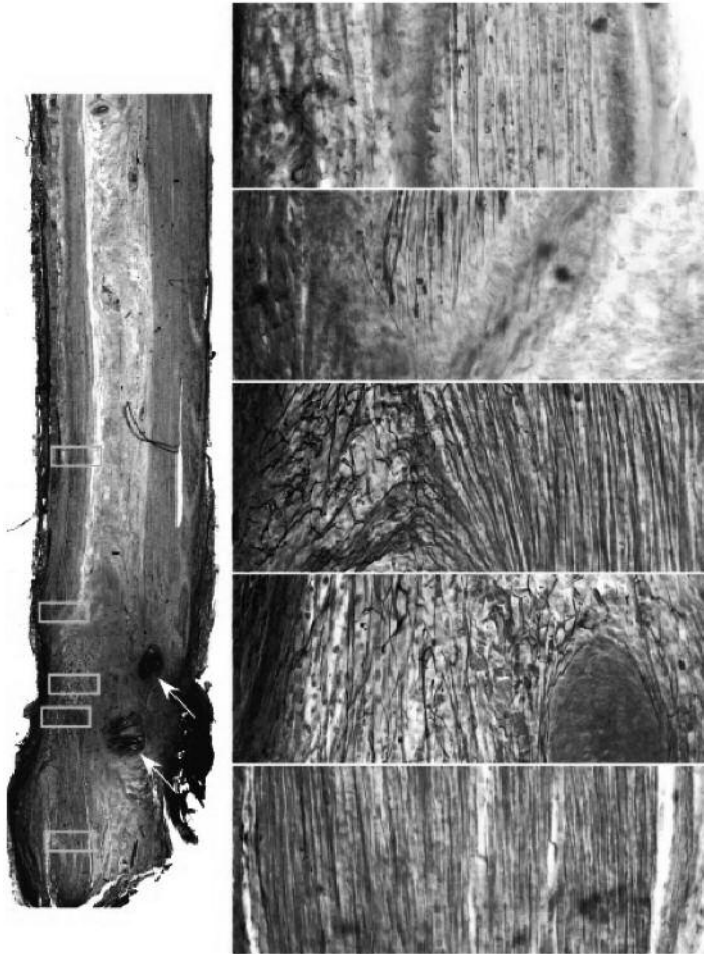


Espinas dendríticas en neuronas piramidales teñidas con el método del Azul de Metileno. (Cajal-Castro).

disminuir el número de los contactos sinápticos y, en consecuencia, como él también predijo, son un instrumento muy importante en la regulación dinámica de las redes. Pero no solamente las neuronas son capaces de dejarse besar a voluntad por los axones circundantes desplegando sus espinas; también las neuritas pueden decidir si cortejar o no a las dianas neuronales. La capacidad de las colaterales de los axones de ramificarse o amputarse es ciertamente el segundo elemento para entender la reorganización estructural de las redes. En este aspecto también la neurociencia actual reconoce el trabajo pionero de Cajal. Su descripción en embriones de pollo de los conos de crecimiento de los axones teñidos con el método de Golgi es la primera demostración de la capacidad de las neuritas de buscar y encontrar el más eficaz acomodo de las conexiones axosomáticas y axodendríticas.³

La poda y el crecimiento de los axones y la denominada plasticidad neural en su conjunto han sido mejor entendidos en sus cimientos conceptuales gracias al descubrimiento de los factores tróficos por Rita Levy Montalcini (Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1986), probablemente con Cajal la más

³ Tanto es así, que en revisiones recientes aun se citan los trabajos de Cajal para comprender el crecimiento y guía de los axones (Meldolesi, 2011).



Aplicación del método de Cajal- Castro al estudio de la regeneración del nervio periférico. Las flechas marcan un punto de sutura. Abajo el cabo proximal y arriba el distal. Los recuadros en la panorámica corresponden a los detalles a la derecha ordenados de abajo arriba en sentido proximal distal. Se observan meniscos y dilataciones identificados como conos de crecimiento axonal (Flecha blanca. X20). (Material de archivo del Prof. De Castro).

relevante figura de la neurociencia de todos los tiempos.⁴ Gracias a sus trabajos, el concepto básico de la dependencia de actividad para el trofismo y el control de la expresión génica de las neuronas ha permitido comprender hitos como la eliminación de las proyecciones exuberantes, la apoptosis en el desarrollo, o los fenómenos de plasticidad sináptica.

Sin embargo todos estos enormes avances en el conocimiento de la dinámica de reorganización del sistema nervioso no permiten comprender la asombrosa capacidad, velocidad y versatilidad de los cambios en la dinámica temporal de reorganización de las redes neuronales frente a los cambios en la estimulación sensorial. Para llegar a entender esto mejor fue necesario otro gran paso en el avance de la neurociencia dado por Eric Richard Kandel, quien en el año 2000 obtuvo el Premio Nobel de Fisiología y Medicina junto con Arvid Carlsson y Paul Greengard. Sus descubrimientos permitieron penetrar en los fenómenos de transducción de señales en el sistema nervioso y en los mecanismos moleculares que subyacen a la plasticidad neuronal para el aprendizaje y la memoria (Kandel, 2008). Conceptos como la adaptación en las respuestas neuronales, los cambios en la expresión génica como fundamento de la plasticidad hebbiana o la idea de tendencia al equilibrio en las redes (introducida posteriormente con el nombre de plasticidad homeostática por Gina Turrigiano [Turrigiano, 2012]), se encuentran actualmente en cientos de miles de artículos científicos y se utilizan para comprender tanto el desarrollo del cerebro, como su funcionamiento normal o patológico.

⁴ Para una mayor información sobre el trabajo de la Dra. Levi Montalcini, ver Aloe (2004).



Eric Richard Kandel

Así pues y en resumen, podríamos decir que cualquier modificación de la actividad sensorial desencadena una reorganización estructural y funcional compuesta, a nivel neuronal individual, por cambios en la síntesis de los receptores postsinápticos y los cortejos moleculares que regulan la excitabilidad de la membrana, y a nivel de red, por cambios tanto en la conductancia de las membranas, como en el número y distribución de las conexiones.

No obstante, llegado este punto, debemos preguntarnos sobre el conocimiento actual de los factores implicados en generar esta compleja respuesta. El cerebro se encuentra confinado y seguro dentro de las cubiertas óseas y meníngeas. En esta situación de aislamiento, los agentes desencadenantes de un cambio en la actividad de las redes de neuronas puede tener un origen interno, como sucede durante el desarrollo o en las enfermedades autoinmunitarias, o un origen externo inducido por el flujo de información desde los sistemas sensoriales. Por ello conviene establecer que la detección de los cambios de energía del medio, su transducción en códigos inteligibles por el cerebro y el posterior procesamiento de éstos constituyen para el cerebro una fuente de cambio continuo desde el nacimiento hasta la muerte imprescindible para la supervivencia de las especies. En otras palabras, podríamos decir que el mundo

sensorial determina el entrenamiento neural y que, por el contrario, la pérdida de uno o varios sentidos ocasiona cambios, aún no sabemos hasta que punto reversibles o no, en el cerebro. El carácter de estos cambios y el análisis de sus bases neurológicas, así como su evolución tras los modernos tratamientos de la sordera, están siendo analizados en la actualidad, como ya se dijo anteriormente, con enfoque neurotológico considerando que oímos con el receptor, pero escuchamos con el cerebro. Esta verdad, aparentemente de Perogrullo, no lo es tanto si se tiene en cuenta que por la ausencia de este planteamiento, la mayor parte del trabajo realizado hasta ahora para tratar la sordera se haya basado en el intento de reparar o sustituir el órgano de Corti lesionado. A pesar de que algunos síndromes con base neurológica, como la sordera súbita, las alucinaciones auditivas, la hiperacusia o los acúfenos han centrado la atención de los otólogos en los últimos tiempos, no se ha explorado aún lo suficiente la capacidad de interactuar con las neuronas y estimular su casi infinita capacidad de adaptación y aprendizaje. En este sentido, en los últimos tiempos han surgido nuevas e importantes herramientas para interactuar con el cerebro. Técnicas no invasivas como la estimulación transcraneal eléctrica o magnética o el registro electroencefalográfico asociado a la neuroimagen podrán cambiar, como veremos más adelante, el actual abordaje terapéutico de las hipoacusias.

Sean cuales fueren los presentes o futuros tratamientos de la sordera, un aspecto previo es conocer su compleja esencia... ¿Qué le sucede al cerebro cuando una entrada sensorial falla?

Todos los que me están escuchando son capaces de identificar quién habla, dónde se sitúa en la sala y, espero y deseo fervientemente, que también qué relevancia puede tener lo que está diciendo este orador. Para ello, de forma esquemática cada uno de sus cerebros en este momento esta haciendo uso de información sensorial multimodal (de varios sentidos), la está procesando e integrando generando un mensaje seguido o no

de una respuesta motora. Su cerebelo y su sistema vestibular trabajan en conjunto para informar y adaptar su posición corporal a la mejor recepción de los sentidos en esas incómodas banquetas. Si cierran ahora los ojos, su sistema auditivo les permite analizar con más nitidez los sonidos que emite mi laringe, su localización y el timbre de la voz característico del orador. Si los abren, además su sistema visual les va a permitir la identificación física y el cálculo más preciso de las distancias, pero a cambio sin duda de una ligera pérdida en la agudeza auditiva. Por tanto, todos sus cerebros están realizando un constante enfoque sensorial combinado y saben ahora quién habla, cómo es físicamente, qué significa lo que dice y dónde está ubicado exactamente. Además y de forma consciente, si su cerebro toma la decisión de concentrarse en el contenido de mis palabras, disminuirá automáticamente la atención que presta a otros estímulos sonoros menos relevantes para mejorar la recepción de los que considera importantes, poniendo así en marcha un complejo mecanismo neurológico conocido como atención selectiva. Este fenómeno de enfoque, realce y combinación de los sentidos, que permite crear la escena sensorial y analizar su variabilidad en el tiempo, requiere de un ajuste de toda la información sensorial bajo el mandato de su corteza cerebral.

Para lograr este complejo efecto, el cerebro, que dispone de vías sensoriales segregadas para cada sentido, también posee circuitos que las integran entre sí. De este modo, según la información acústica se va elaborando a lo largo de las estaciones de procesamiento de la vía auditiva, los restantes sistemas sensoriales van perfilando las respuestas neuronales. Siguiendo los postulados clásicos, en los niveles más altos de la vía, como el tálamo y la corteza, la mezcla sensorial contribuye verdaderamente a elaborar el escenario sensorial. En este sentido, recientemente Murray Sherman (Sherman, 2016) ha propuesto que para regular el diálogo con la corteza cerebral, en el tálamo se combinan en núcleos separados señales de control, activadores o drivers con contenido de una modalidad sensorial

concreta, y señales de regulación o moduladores que incluye información polisensorial. A su llegada a la corteza cerebral, las conexiones ascendentes del cuerpo geniculado medial auditivo, activadas por sus drivers, impactarían directamente sobre las columnas corticales de la corteza primaria activando los módulos de procesamiento verticales (columnas corticales) de las señales auditivas. Los reguladores, con información mezclada, activarían las cortezas secundarias. Todo este sistema modular vertical, las columnas, que describiera por primera vez D. Rafael Lorente de Nó, están a su vez conectado en sentido horizontal, fundamentalmente en las capas corticales superficiales supragranulares. Estas conexiones horizontales, dada su extensión, no solo activarían las cortezas secundarias auditivas próximas, sino que también conectan con las vecinas cortezas que procesan señales visuales o somatosensoriales. De este modo, el juego de excitación e inhibición entre cortezas de diferente modalidad sensorial generado por este esquema de conexiones horizontales compone un equilibrio dinámico que retoca los campos receptivos y permite el procesamiento coordinado de activadores de las distintas modalidades sensoriales en el cerebro. Por ello, si se pierde unilateralmente un activador tálamo-cortical, como sucede en la sordera, esto no solo repercute en un cambio de actividad en la corteza auditiva, sino que también lo hace en el diálogo tálamo-cortical y entre cortezas de diferente modalidad que, como acabamos de decir, están profusamente interconectadas. Ya dijimos que el cerebro, para construir la escena sensorial, requiere que distintas vías nerviosas interactúen en principio merced a la integración talámica, intracortical y asociativa. Para entendernos, cada sentido envía un mensaje distinto y el cerebro mezcla la información. Esta idea, que intentaremos revisar aquí, parte de una concepción generalmente aceptada del funcionamiento del cerebro en parcelas especializadas y separadas. Sin embargo a la idea de que cada modalidad sensorial es procesada por separado se opone la hipótesis reciente del pluralismo sensorial, en

la que la percepción surge de una profunda interacción dinámica entre todos los sentidos y a todos los niveles del cerebro (Fulkerson, 2014). Las recientes ideas de Fulkerson, básicamente formulaciones teóricas apoyadas en experimentos perceptivos en el contexto de la teoría de redes, deberían hacernos pensar en qué modo una alteración de un receptor puede afectar al conjunto del cerebro. Algunos problemas que actualmente preocupan a nuestros otorrinolaringólogos, hoy de esencia desconocida, como la hiperacusia, los acúfenos o la sordera súbita, amén de las sinestesias, alucinaciones auditivas y demás cuadros vinculados a procesos isquémicos, epilépticos o tumorales, deberán ser en este sentido analizados por la neurología desde este enfoque más abierto. Sin lugar a dudas, los avances recientes en el análisis de los fenómenos de plasticidad intermodal, que desarrollaremos más adelante, apoyan esta visión global del procesamiento de la percepción sensorial en el cerebro. No obstante, es necesario explicar que en las vías sensoriales de los mamíferos existen peculiaridades propias para el procesamiento de cada modalidad sensorial. Como se dijo, durante el desarrollo, la maquinaria genética del embrión es capaz de producir en el sistema nervioso un esquema de conexiones prefijado, así como peculiaridades especiales de las neuronas para cada sistema sensorial (especificación). Una pregunta surge, sin embargo, llegado este punto: ¿Cómo reconoce un área de la corteza sensorial la naturaleza específica del modo sensorial del estímulo que llega del receptor sensorial periférico, cuando los impulsos nerviosos son sólo potenciales de acción del tipo todo o nada?. Los estudios del grupo de Mriganka Sur en el Massachusetts Institute of Technology han mostrado la existencia de genes específicos dependientes de las modalidades sensoriales visual o auditiva en las neuronas del tálamo lateral y medial (Horng y cols., 2009). Estos genes, adaptados a un tipo particular de procesamiento, permiten la distinta regulación de las redes de forma específica para cada modalidad sensorial en el adulto normal. Si este esquema se

altera, como por ejemplo en la ceguera o la sordera, se produce la invasión axonal talámica e intracortical de las regiones sensoriales vecinas sobre la silente (Pallas and Sur, 1993). Estos cambios plásticos intermodales finalmente acaban originando un cambio en la especificación modal de las áreas destinadas al procesamiento sensorial, produciendo de facto un cerebro distinto tanto en sus aspectos arquitecturales, como en los funcionales.

En nuestro laboratorio hemos tratado de analizar el problema con un modelo de ratas con sordera profunda bilateral de larga duración. Hemos comprobado primero que la reorganización de las cortezas se produce a muy largo plazo, y después que culmina con una pérdida de actividad en la corteza auditiva y un aumento en la visual y la somatosensorial. Estos resultados hablan de un nuevo equilibrio cortical multimodal que permite, en ausencia de activadores talámicos auditivos, mantener el procesamiento de las señales visuales y somatosensoriales. La implicación de este modo operacional de la corteza en la sordera tiene importancia para comprender los efectos de los implantes cocleares en los pacientes. Cuando se activa un implante coclear, provocamos una reactivación del nervio coclear, pero, para que el procesamiento de la señal sea eficaz a nivel central cuando la sordera es de larga duración, tenemos que enfrentarnos a un eje cortico-talámico reconectado y virtualmente bloqueado para los drivers auditivos. La reactivación de las señales auditivas tras un implante en el adulto implica generar un nuevo esquema de conexiones y reajustar el equilibrio en las redes corticales mediante fenómenos de recrecimiento axonal y cambios en la plasticidad sináptica. En este aspecto, nuestra apuesta para intentar actuar sobre el problema sería tratar de evitar el bloqueo intermodal (corteza auditiva con respuestas de otras modalidades) mediante el desarrollo de protocolos de estimulación eléctrica transcraneal que impidan la reorganización cortico-talámica tras la pérdida sensorial. La buena noticia para este proyecto, actualmente en

curso en nuestro laboratorio, es que por fortuna las capas que mantienen las conexiones horizontales son las más superficiales y accesibles a la estimulación de la corteza (las capas 1 y 2/3); la mala es que necesitaríamos también activar la capa 6, más profunda, para modificar la respuesta del tálamo. La estimulación eléctrica transcraneal (*transcranial direct current stimulation* o TDCS), técnica no invasiva que cada vez se utiliza más en la clínica para tratar acúfenos o alucinaciones auditivas, se puede beneficiar de los más recientes avances para resolver estos problemas (Brunoni y cols., 2012). Las diferencias en la dirección de la difusión de la inyección de corriente en medios isótropos, como la calota craneal, el líquido cefalorraquídeo o la sustancia blanca, o ansiótropos, como la sustancia gris, así como los nuevos diseños de electrodos hacen pensar en la posibilidad cercana de controlar la profundidad y al dirección de las corrientes una vez que la ingeniería se ocupe del diseño de un prototipo específico (Metwally y cols., 2015). De darse el caso de aplicar estos métodos, los potenciales beneficios para los pacientes serían notables por cuanto la estimulación eléctrica hasta el momento de colocar el implante permitiría generar en teoría una corteza más fácil de reactivar.

Sobre estos planteamientos acerca de los mecanismos neuronales que subyacen a la interacción intermodal existen abundantes publicaciones que tratan aspectos más perceptuales o comportamentales del problema. Se ha planteado, por ejemplo, que en la ceguera las áreas somatosensoriales y auditivas se hiperactivan y permiten un cambio permanente en el procesamiento cortical (King, 2015; Rauschecker and Korte, 1993). Si los ciegos disponen o no de mayores capacidades auditivas es materia de debate. Diversos estudios que combinan técnicas de neuroimagen y paradigmas de estimulación específicos hablan a favor de esta idea, pero también es posible pensar que la lectura Braille supone un entrenamiento del mapa cortical somatosensorial, y que la cotidiana orientación en el espacio

auditivo forzada por la ceguera podría igualmente explicar estos resultados basándose en simple entrenamiento.

En los pacientes con sordera profunda, la indicación de un implante coclear depende del daño de su oído interno tanto como de la capacidad de su cerebro para adaptarse a la estimulación eléctrica. La estimulación mixta electroacústica, que es actualmente materia de debate en el campo de la otología (Talbot and Hartley, 2008), la indicación de realizar implantes bilaterales o unilaterales (Das and Buchman, 2005), o la eficacia en el reconocimiento de palabras en los diferentes perfiles clínicos de implantación (Zeng, 2004) deberán ser analizadas a la luz de estos y otros fundamentos neurológicos de la audición. Igualmente, la investigación deberá responder a las causas de las diferencias del rendimiento entre pacientes prelinguales y postlinguales, o entre niños y adultos sometidos a implantes (Kral and Sharma, 2012). Debido a esta imperiosa necesidad de avance, tanto en los EE.UU. como en Europa ya está establecida una nueva especialidad, la neurootología, que comparten, entre otros especialistas. otorrinolaringólogos y neurólogos y que busca un análisis integral de la afectación periférica y central de las diferentes patologías auditivas.

ROMPIENDO EL MURO DEL SILENCIO

Es difícil imaginar una escena más emotiva que el momento en el que se activa por primera vez el implante coclear en un niño de corta edad. Por regla general, cuando se conecta el implante, el niño suele llorar y mostrar confusión. Sin embargo, transcurridos unos minutos y al escuchar el sonido de la voz de su madre, su expresión se ilumina cuando penetra por primera vez en el mundo del sonido. Para estos niños, el muro del silencio y el aislamiento se ha roto y a partir de ese momento la comunicación verbal permitirá un desarrollo normal de su personalidad y su cerebro.

Un implante coclear es un dispositivo de alta tecnología formado por un conjunto de microelectrodos ubicados en una sonda biocompatible que, colocada en la rampa timpánica del oído interno, permite generar campos eléctricos que activan directamente las neuronas del ganglio espiral de Corti y el nervio auditivo. Estas prótesis, controladas por un transductor que transforma sonidos en secuencias de pulsos eléctricos, permite la comprensión del habla a pacientes con sordera bilateral profunda.

El primer experimento de estimulación eléctrica auditiva lo realizó Benjamin Wilson en el Reino Unido en 1748 al disponer un par de electrodos en la sien, junto a los oídos de una paciente con sordera profunda. La paciente describió haber escuchado una pequeña aunque no desagradable explosión. Posteriormente, otros, como Volta en 1800, Guillaume Benjamin Amand Duchenne en Francia en 1855, y Rudolf Brenner

en Alemania en 1868, intentaron mostrar la capacidad de la electricidad para evocar sonidos en el cerebro. Sin embargo, la primera comprobación experimental de la capacidad de generar respuestas centrales mediante estímulo eléctrico se debe a Ernst Glen Wever y Charles Bray, de la universidad de Princeton. Estos científicos plantearon la posibilidad de activar la cóclea con impulsos eléctricos y comprobaron, ya en 1930, que tras disponer un electrodo intracraneal en el nervio auditivo de un gato, el registro electrofisiológico simulaba la secuencia física de la amplitud y la frecuencia de la envolvente del sonido utilizado como estímulo. El primer prototipo de implante se lo colocó a un paciente en enero de 1961 en los Ángeles el otólogo norteamericano William House, asistido por el neurocirujano John Doyle. Estos primeros implantes con un único canal no mostraron gran eficacia en el reconocimiento del habla, pero ayudaron a desarrollar la técnica quirúrgica y abrieron una puerta tecnológica a la mejora de los procedimientos de estimulación. De este modo, tras más de una década de avances importantes en el conocimiento de la electrónica, la física del sonido y el receptor auditivo, la primera generación de implantes multicanal con verdadera eficacia en el reconocimiento del habla la diseñan y fabrican en 1975. Las primeras prótesis con diseños avanzados de electrónicas biocompatibles de la era moderna las colocaron el grupo de los doctores vieneses Erwin e Ingeborg Hochmair el 16 de diciembre de 1977, y el grupo de Melbourne encabezado por el Dr. Clarck el 1 de agosto de 1978.

Es difícil imaginar una escena más emotiva que el momento en el que se activa por primera vez el implante coclear en un niño de corta edad. Por regla general, cuando se conecta el implante, el niño suele llorar y mostrar confusión. Sin embargo, transcurridos unos minutos y al escuchar el sonido de la voz de su madre, su expresión se ilumina cuando penetra por primera vez en el mundo del sonido. Para estos niños, el muro

del silencio y el aislamiento se ha roto y a partir de ese momento la comunicación verbal permitirá un desarrollo normal de su personalidad y su cerebro.

Un implante coclear es un dispositivo de alta tecnología formado por un conjunto de microelectrodos ubicados en una sonda biocompatible que, colocada en la rampa timpánica del oído interno, permite generar campos eléctricos que activan directamente las neuronas del ganglio espiral de Corti y el nervio auditivo. Estas prótesis, controladas por un transductor que transforma sonidos en secuencias de pulsos eléctricos, permite la comprensión del habla a pacientes con sordera bilateral profunda.

El primer experimento de estimulación eléctrica auditiva lo realizó Benjamin Wilson en el Reino Unido en 1748 al disponer un par de electrodos en la sien, junto a los oídos de una paciente con sordera profunda. La paciente describió haber escuchado una pequeña aunque no desagradable explosión. Posteriormente, otros, como Volta en 1800, Guillaume Benjamin Amand Duchenne en Francia en 1855, y Rudolf Brenner en Alemania en 1868, intentaron mostrar la capacidad de la electricidad para evocar sonidos en el cerebro. Sin embargo, la primera comprobación experimental de la capacidad de generar respuestas centrales mediante estímulo eléctrico se debe a Ernst Glen Wever y Charles Bray, de la universidad de Princeton. Estos científicos plantearon la posibilidad de activar la cóclea con impulsos eléctricos y comprobaron, ya en 1930, que tras disponer un electrodo intracraneal en el nervio auditivo de un gato, el registro electrofisiológico simulaba la secuencia física de la amplitud y la frecuencia de la envolvente del sonido utilizado como estímulo. El primer prototipo de implante se lo colocó a un paciente en enero de 1961 en los Ángeles el otólogo norteamericano William House, asistido por el neurocirujano John Doyle. Estos primeros implantes con un único canal no mostraron gran eficacia en el reconocimiento del habla, pero

ayudaron a desarrollar la técnica quirúrgica y abrieron una puerta tecnológica a la mejora de los procedimientos de estimulación. De este modo, tras más de una década de avances importantes en el conocimiento de la electrónica, la física del sonido y el receptor auditivo, la primera generación de implantes multicanal con verdadera eficacia en el reconocimiento del habla la diseñan y fabrican en 1975. Las primeras prótesis con diseños avanzados de electrónicas biocompatibles de la era moderna las colocaron el grupo de los doctores vieneses Erwin e Ingeborg Hochmair el 16 de diciembre de 1977, y el grupo de Melbourne encabezado por el Dr. Clark el 1 de agosto de 1978.



Rita Levi-Montalcini
(1909 – 2012)

Para entender lo que sucede en estas primeras etapas de la vida, diríamos que aquellas neuronas o conexiones que no reciben señales degeneran y mueren. Por el contrario, aquellas otras que son eficaces y se activan con los estímulos y cierran circuitos se mantienen y producen conexiones nuevas estables. En función de este proceder, durante los primeros años de la vida mueren a diario decenas de miles de neuronas que tras respuestas ineficaces no son activadas, y otras decenas de miles

se conectan y desconectan para establecer redes funcionalmente eficaces. Este mecanismo de reorganización masiva de las conexiones del cerebro no tiene la misma intensidad en toda la infancia del individuo, porque su potencia va decreciendo según se genera la maquinaria neuronal adecuada para el procesamiento sensorial y, en cualquier caso, cesa cuando se completa la mielinización axonal. Este cambio en el modo de operar la plasticidad neuronal en el desarrollo y en el adulto es seguramente progresivo y no homogéneo en todas las partes del cerebro, y además puede diferir dependiendo de cada sujeto. Sin embargo, más temprano o más tarde, la plasticidad del desarrollo dará lugar a otra forma de adaptación de las redes neuronales, que se conoce como neuroplasticidad del adulto. Esta segunda forma de reorganización del sistema nervioso, más lenta, menos dinámica, pero igualmente eficaz, permite entender fenómenos como el aprendizaje a lo largo de toda la vida o la recuperación de funciones neurales después de lesiones del sistema nervioso. De estas ideas emerge el concepto de que la maduración de las conexiones auditivas en el niño sordo congénito con implante opera con los mismos principios que la estimulación natural, con la ventaja de que la vía se organiza desde el principio sobre las bases de la estimulación eléctrica.

Sin embargo, cuando la implantación se practica en niños con sordera de larga duración, se producen dos problemas: La reorganización neural es más lenta (plasticidad del adulto) y el sistema auditivo, habiendo madurado sin estímulos, no dispone de un plan estructural adecuado al procesamiento del sonido. Recordemos, por ejemplo, que con el cerebro en silencio otras modalidades sensoriales pueden sustituir los territorios talámicos y corticales auditivos, dificultando así el procesamiento del nuevo mensaje sensorial tras el implante.

En apoyo de esta idea, en la clínica existen datos basados en el análisis de potenciales evocados corticales sobre modelado de neuroimagen en niños implantados que demuestran

que hasta la edad de dos años, el implante activa de modo normal la corteza temporal auditiva, mientras que después de esta edad se activan regiones nuevas parieto-temporales más dorsales (Gilley y cols., 2008) . Esta observación demuestra que posiblemente en estos niños el efecto multimodal anula las rutas convencionales de procesado cortical de la información, lo que obliga al cerebro a activar zonas nuevas, en principio menos eficaces para el procesamiento auditivo. Además, conviene aclarar que después de una sordera bilateral profunda en los adultos, la vía auditiva central muestra cierta atrofia neural, como ilustra la pérdida de conexiones que se produce precisamente en determinadas capas de la corteza auditiva demostrada en modelos animales (Kral and Eggermont, 2007).

Así pues, recapitulando podríamos decir que la principal dificultad de la implantación tardía es que se pretende activar un cerebro que dispone de menos capacidad de reorganizarse (neuroplasticidad del adulto) y, además, debe hacerlo con unas conexiones parcialmente alteradas por la actividad intermodal.

EPÍLOGO

Como hemos podido comprobar por los años de las referencias utilizadas en esta disertación los avances sorprendentes y casi frenéticos de las últimas tres décadas en el campo de la neurobiología y la computación auditiva han derivado en un enfoque nuevo de la fisiopatología y el tratamiento de la sordera. Algunos de estos avances se han generado en la Universidad de Salamanca gracias a la ayuda y la amistad de quienes nos han querido visitar y enseñar y quienes han colaborado con nosotros. Me siento por ello obligado a recordar ahora con agradecimiento a anatomistas como Kirsten Osen, Nell Cant,, Douglas Oliver, Craig Henkel, Enrico Mugnaini o Rick Artschuler; a grandes fisiólogos como Ted Evans, Don Caspary, Charly Liberman, Shig Kuwada, Donata Oertel, Alan Palmer o Adrian Rees; y también a modeladores y especialistas en psicoacústica como Ray Meddis. Todos estos grandes amigos y otros muchos que no da tiempo a mencionar, han hecho posible con su generosidad y su amistad el desarrollo del grupo de Salamanca y en última instancia muchos de los contenidos de esta conferencia. Conviene siempre mirar al futuro, y el nuestro, como grupo de investigación, lo entreveo con orgullo asegurado. Sin embargo, para ganar el futuro en un entorno tan competitivo, tendremos que definir nuevos y creativos proyectos y hacer caso omiso y caminar decididos haciendo caso omiso de algunas persistentes limitaciones de nuestro país . El concepto de la sordera neurosensorial, como hemos visto, ha cambiado sustancialmente en los últimos años. El enfoque sin fronteras de los problemas auditivos, hilo conductor de esta conferen-

cia, nos obligará, al igual que a los clínicos, a penetrar cada vez más en los fundamentos de la neurociencia, la genética molecular, la computación, la física o las matemáticas. Este nuevo panorama requerirá el desarrollo de nuestra ciencia en equipos cada vez más multidisciplinares (más aun de lo que ya son) pero también un cambio en la formación de los nuevos científicos y especialistas clínicos en otología, que tendrán que enfrentarse a avances hasta ahora inimaginables. Esperemos que en tan trascendental asunto como es este de la ciencia y la educación, esta vez el tren, que es de alta velocidad, no pase demasiado tarde, ni demasiado rápido para nosotros.

He dicho.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
ILMO. SR. DR. D. CÁNDIDO MARTÍN LUENGO**

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Excmos. Ilmos. Sras. y Sres. Académicos,
Señoras y Señores:

Es para mí una gran satisfacción contestar al discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca del Profesor Miguel Ángel Merchán Cifuentes. Y lo es por dos motivos fundamentales. En primer lugar por el privilegio de presentar ante todos ustedes un candidato que, como comprobarán posteriormente, reúne méritos más que suficientes para ingresar en nuestra Institución y, en segundo lugar, porque se me brinda la oportunidad impagable de ejercer la defensa curricular y comentar el discurso de un notable investigador, excelente docente, buen amigo entrañable compañero de la Facultad de Medicina y componente destacado y quizás el más ponderado de nuestra tertulia “El Barrunto de la Plazuela”.

Deseo manifestar mi sincero agradecimiento al Profesor Merchán por proponerme como padrino de su ingreso y sobre todo a esta Real Academia por haber aceptado la propuesta y así permitirme participar activamente en este acto solemne.

El ingreso del Dr. Merchán Cifuentes en nuestra Academia se puede considerar como un acto de justicia, pues viene a cubrir la ausencia en su seno de un área tan importante en patología humana como es la neurociencia. Y lo es porque hablar de enfermedades neurológicas, hoy con un carácter devastador en occidente, como la enfermedad de Alzheimer, el Parkinson, o el ictus cerebral entre otros, es también hacerlo del estado de bienestar, de la dependencia, la fragilidad, de prestaciones sociales, de gran consumo de recursos sanitarios, de

cuidadores etcétera. Bajo estas consideraciones alcanzaremos a comprender la trascendencia que tienen estas patologías en una sociedad que envejece progresivamente. Por supuesto sin olvidar la importancia que las neurociencias están adquiriendo en el campo de la tecnología, la inteligencia artificial, la robótica, la economía, la pedagogía, etcétera. Por todo ello y sin extenderme más, quiero manifestar que ha sido un gran acierto no solo la elección del candidato, sino también del perfil de este nuevo escaño en la Academia.

El Prof. Merchán nace en Madrid en 1953 y se licencia en Medicina y Cirugía en la Universidad Complutense de Madrid en 1978 con premio extraordinario fin de carrera. Solo un año después presenta y defiende la tesis doctoral y obtiene la calificación de sobresaliente “cum laude” hecho que demuestra la inquietud y precocidad investigadora del candidato. Es nombrado profesor ayudante en la Universidad Complutense de Madrid entre 1978 y 1981 y este mismo año finaliza el MIR en Anatomía Patológica en el Hospital Clínico de San Carlos.

Ya en la Universidad de Salamanca sucesivamente es profesor adjunto interino, profesor adjunto numerario en 1984 y en 1986 gana por oposición la cátedra de Histología, solo 8 años después de licenciarse y con solo 33 años. Desarrolla su actividad docente en el área de Histología y Biología Médica hasta el año 1985 y desde el año 1986 se encarga de la asignatura de Biología Médica donde ha desarrollado con excelencia su actividad docente en la Facultad de Medicina hasta la actualidad. Como en tantos otros casos, su compromiso docente no se centra exclusivamente en la enseñanza de pregrado, sino que también se extiende fundamentalmente en el postgrado con la dirección del máster en Neurociencias, del máster oficial en Trastornos de la comunicación, del experto y máster “on line” en Neurociencias y del programa de Doctorado del mismo nombre. Es miembro de la *DANA Foundation* de Nueva York,

organización que promueve la investigación y divulgación de resultados en neurociencias. En esta línea de trabajo ha sido director de quince tesis, cuatro con premio extraordinario, que dieron fruto a publicaciones en revistas indexadas y con un significativo factor de impacto.

El compromiso científico y docente en el área de las ciencias neurológicas se consolida con la creación ,por parte del académico electo del Instituto de Neurociencias de Castilla y León (INCYL) en el año 1998,creado con el objetivo de ordenar, fomentar y desarrollar la investigación básica y traslacional en patología neurológica. Fue su primer director y ejerció esta tarea hasta el año 2012 y durante estos 14 años gestionó el nacimiento, entre otras, de la Unidad de diagnóstico avanzado en patología muscular , el banco de tejidos neurológicos financiado por la Junta de Castilla y León y genera y lidera en el año 2005 el grupo de investigación de excelencia de la JCYL en neurobiología de la audición. Además es designado por presidencia del gobierno para la creación y coordinación de la Red CIEN(Centro de Investigación en enfermedades Neurológicas) del Instituto de Salud Carlos III. Así mismo contribuyó como director del INCYL a la génesis y desarrollo del centro en red de Medicina regenerativa y terapia celular de Castilla y León.

Crea, primero en la Facultad de Medicina y después en el seno del Instituto de Neurociencias de Castilla y León, el laboratorio de Neurobiología de la Audición que ha sido en los últimos años línea de trabajo y centro de operaciones para generar múltiples e importantes proyectos de investigación . En este escenario ha dirigido como investigador principal o colaborador 23 proyectos de investigación financiados competitivamente, en la CICYT, FIS, DGIGYT(Plan nacional I+D+I) de ellos en 12 como investigador principal, además tiene en vías de ejecución otros siete proyectos. La consecuencia lógica

de esta actividad investigadora se ha visto reflejada en más de ochenta publicaciones con mas de 1700 citas en revistas internacionales indexadas con notable factor de impacto. Además ha publicado seis libros y numerosos artículos en revistas de divulgación o en prensa local, regional y nacional.

Pero sobre todo el Profesor Merchán ha sido maestro de maestros y bajo su dirección y tutela han surgido varios catedráticos y numerosos investigadores de alto nivel. Y sobre todo ha creado, como se ha dicho, una línea importante de investigación en problemas de audición, siendo su grupo un referente internacional en la investigación de un problema médico-social como es la sordera incapacitante que, como el mismo ha comentado, afecta en el mundo a mas de 360 millones de pacientes de los cuales 32 millones son niños.

No obstante como un buen diamante el profesor tiene otras importantes facetas en su vida profesional académica. Es notable destacar el compromiso que siempre ha asumido en la gestión y administración tanto en la Universidad como en el INCYL y ha sido embajador de una y otra en múltiples foros nacionales e internacionales. Como expresión de su presencia internacional cabe destacar que ha participado en la evaluación de plazas de catedrático en las Universidades de Pittsburg e Illinois en USA y Keele y New Castle en el Reino Unido, habiendo además impartido conferencias por invitación en universidades de prestigio como las de Oslo, Michigan, Keel, Coimbra, Connecticut, Nottingham, Montevideo, México y Academia de Praga entre otras. Además ha sido nombrado doctor honoris causa por las universidades de Montevideo y Autónoma de Ecuador.

Su compromiso con la gestión institucional de nuestra Universidad se concretó con el vicerrectorado de Planificación

Académica en 1987 en el que tuvo a su cargo, entre otros, el desarrollo y estructura académica de la famosa LRU.

Finalmente señalar que el Dr. Merchán no es nuevo en el entorno de las Academias pues le fue concedida hace más de un lustro la medalla de oro de la Real Academia de Medicina de Valladolid.

Con el rigor que requiere la evaluación curricular para acceder a la plaza de Académico me atrevo a manifestar que los méritos que aporta el candidato electo son lo suficientemente relevantes y elocuentes como para que la institución se sienta plenamente satisfecha y orgullosa de incorporar como miembro numerario al profesor Merchán Cifuentes.

Y ahora, contando con el permiso y la paciencia de todos Uds. paso a comentar brevemente la magnífica conferencia de ingreso en nuestra Real Academia de Medicina. El tema elegido para este acto es “Cuando el cerebro no escucha. Reflexiones sobre la sordera”.

No se impacienten, seré breve, lo más importante ya se ha dicho y por cierto de forma muy brillante. El profesor Merchán ha expuesto con meridiana claridad a que ha dedicado su vida científica en los últimos años. A poner todo su esfuerzo en la resolución de un problema clínico con importantes connotaciones sociales, como es la hipoacusia neurosensorial y su soporte neurológico. Durante décadas en el campo de la clínica otológica se ha considerado que la sordera es casi en exclusiva el resultado de una alteración del receptor auditivo. Sin embargo los avances recientes en el conocimiento del sistema nervioso y sus patologías han dado lugar a un enfoque distinto del problema. Quizá la mas relevante característica de la trayectoria científica de los últimos años del Dr. Merchán haya sido justamente hacer énfasis en los cambios neurológicos inducidos por la pérdida de la audición y su relevancia para plantear

nuevas estrategias terapéuticas. Su última publicación, aparecida en enero de este año en la prestigiosa revista *Journal of Comparative Neurology*, basada en el estudio de un modelo animal de sordera bilateral crónica, demuestra que la pérdida de la estimulación sonora conduce no solo a una atrofia cortical auditiva si no también a una sobreactivación de las vecinas cortezas visuales y somato sensorial. Cabe destacar su labor de divulgación y mentalización de los especialistas en el campo de la otología para inducir un enfoque integral, central y periférico, en el diagnóstico y la terapéutica de las hipoacusis neurosensoriales.

Una parcela importante desarrollada en la que ha trabajado el grupo dirigido por el Dr. Merchán ha sido también la comprensión de cómo el cerebro reajusta de forma continua en la cóclea las señales que informan al mismo. Se concluye de su trabajo que cuando hay lesiones en la corteza auditiva se produce una compensación de la organización neural en el órgano de Corti y en la vía auditiva, generándose mecanismos de neuroplasticidad. Estos datos al parecer deben hacer reflexionar a los clínicos sobre la importancia de mejorar la audición a través de la aplicación de programas de rehabilitación auditiva que induzcan una mayor plasticidad neuronal central y periférica.

Hemos concluido desde el magistral discurso del Dr. Merchán que la sordera profunda es un grave problema de salud que tiene posibilidades espectaculares de curación mediante la aplicación de la tecnología de los implantes cocleares. Sin embargo, lo más relevante del implante coclear es que sus indicaciones clínicas y por consiguiente los resultados de esta terapéutica dependen tanto de la gravedad de las lesiones en el oído interno como de la capacidad del cerebro de adaptarse a la estimulación eléctrica.

Desde mi dedicación a la cardiología por tantos y tantos años, cuando leía el título de su conferencia pensaba y reflexionaba sobre que habría sido de mí en los comienzos de mi vida profesional como cardiólogo si no hubiera tenido un oído que oye y un cerebro que escucha. Oído para recoger con finura los sonidos que emite el corazón y los vasos y un cerebro para reconocerlos e interpretarlos. En mis primeros años de ejercicio profesional la auscultación cardiaca era un elemento esencial en el diagnóstico de la patología más prevalente por las valvulopatías en el adulto y las cardiopatías congénitas en los niños. Nosotros éramos capaces de hacer no solo un diagnóstico con los datos acústicos sino que además nos acercábamos certeramente a cuantificar la gravedad de la lesión. Descubrir una estenosis mitral con el característico ritmo que describió Durosiez, el soplo continuo de una persistencia del conducto arterioso, el ritmo de galope de un fallo cardiaco agudo, traducían un buen oído y un magnífico aprendizaje guardado en el cerebro.

Y ahora es justo que nos centremos en comentar el discurso del Dr. Merchán que traduce sobre todo la enorme experiencia adquirida a lo largo de muchos años de trabajo de un equipo liderado por él.

No cabe duda que la sordera y la presbiacusia constituyen un verdadero problema de Salud Pública. Según la O.M.S el 5.3% de la población mundial tiene una discapacidad auditiva, en España un millón cien mil individuos padecen de hipacusia y hasta el 20% de la población mayor de 65 años la sufre y lo que es peor estas cifras seguirán creciendo por el envejecimiento de la población, la progresión de enfermedades degenerativas y cardiovasculares y por la actuación no controlada de la contaminación acústica.

Las consecuencias inmediatas de los problemas de audición son la incomunicación con el entorno, el aislamiento social, la automarginación, la pérdida de autoestima o la incapacidad laboral, lo que en definitiva determina una pérdida importante de calidad de vida. Pero si hablamos de sordera profunda y sobre todo de la infantil la trascendencia es aún mayor porque si las actuaciones terapéuticas no son tempranas el problema puede persistir impidiendo la inserción escolar y social de los niños.

Hemos inducido de la elocuente intervención del candidato que una buena audición depende de una perfecta armonía entre el complejo conjunto de elementos del oído y el cerebro. De manera que la sordera puede ser consecuencia de una afectación periférica o central o de ambas. “Hay que oír y además escuchar”. Por ello concluimos de su intervención que debe cuidarse tanto el complejo sistema del oído como el cerebro auditivo y sus sistemas de delicadas interconexiones neuronales. Muchos son los agentes nocivos que pueden alterarlos, algunos como el envejecimiento, aun difícilmente controlables, pero otros como las diversas patologías relacionadas con el sistema cardiovascular, las infecciones, el tabaquismo y el efecto perjudicial de algunos tratamientos farmacológicos sobre vestíbulo, cóclea y nervio auditivo si deben ser objeto de profilaxis.

No podemos dejar de mencionar tampoco que múltiples agentes farmacológicos pueden alterar uno o varios elementos en muy diversas formas condicionando la evolución de la sordera. En este campo conviene enfatizar la relevancia de algunos de los primeros trabajos de investigación del Dr. Merchan sobre los efectos de la Gentamicina, Kanamicina y Ribostamicina en el oído del cobaya. Se deduce de ello que resulta sumamente interesante conocer que elementos, y en que grado, pueden resultar ser ototóxicos y en consecuencia

actuar. Es sabido, y por ello en la clínica debe vigilarse con esmero, que las fundamentales células ciliadas del órgano de Corti pueden ser atacadas por multitud de antibióticos especialmente los aminoglucosidos pero también antidepresivos como la paroxetina, citotóxicos como cisplatino, antiinflamatorios como el naproxeno o la aspirina a altas dosis e inmunosupresores como el tacrolimus. Son muchos los agentes nocivos y variadas las enfermedades que pueden afectar a la sordera adquirida pero también puede tener un origen congénito a través de una serie de mutaciones genéticas, alguna de las cuales puede no solo derivar en hipoacusia profunda sino que también puede afectar a la vez al sistema eléctrico del corazón. Así sucede con el Síndrome de QT largo congénito que produce una grave alteración en la repolarización ventricular y que predispone a arritmias ventriculares malignas --torsade de pointes-- y muerte súbita, conformando una entidad familiar transmitida con carácter autosómico recesivo que describieron Jervell y Langue-Nielsen en 1957. Se trata de una entidad sumamente importante que afecta al 1% de los sordos congénitos y con una incidencia de 1 por cada 50.000 nacimientos. Es una patología de fácil diagnóstico (sordera congénita y QT prolongado) los pacientes presentan con frecuencia síncope, arritmias ventriculares letales, muerte súbita y en no pocas ocasiones estos pacientes serán sólidos candidatos a recibir un desfibrilador automático implantado además de un implante coclear.

Una de las sugerencias más interesantes y optimistas que se desprende de los trabajos llevados a cabo por el Prof. Merchán, es que en el cerebro adulto la reparación, tras lesiones centrales y periféricas, puede realizarse prácticamente a lo largo de toda la vida del individuo lo que abre una ventana temporal muy amplia para la recuperación. De manera que las técnicas de rehabilitación auditiva deben incorporarse a pacientes de todas las edades ante las posibilidades que se abren para

mejorar su audición. Ofrecer al paciente un menú de las estrategias de estimulación eléctrica central, periférica o ambas es un reto inmediato para el tratamiento de estas patologías.

Existen distintos tratamientos para mejorar la audición tanto en sordera total como en hipoacusias parciales, pero no debemos ignorar la importancia de preservar y proteger la finas y delicadas células ciliadas que ubicadas el órgano de Corti son esenciales con su capacidad de vibrar hasta 50.000 veces por segundo y que regulan la respuesta micromecánica del receptor. Estas células que no son más que amplificadores biológicos tienen un alto coste energético y puedan dañarse con el exceso de radicales libres que se liberan cuando son sometidas a un trabajo excesivo como el que habitualmente se produce en ambientes con alto nivel de ruido.

Tal y como se deriva del discurso de nuestro candidato uno de los hitos más recientes en el tratamiento de la sordera profunda congénita y adquirida es la incorporación a la práctica clínica de un implante coclear. Según una encuesta reciente llevada a cabo en Gran Bretaña el implante coclear es uno de los más importantes inventos del siglo XX.

Para dimensionar el problema es necesario recordar que en el año 2013 se contabilizaron en Europa 63.5 millones de individuos con incapacidad auditiva y para el final de este año el cálculo se aproxima a 69 millones. Sin duda hay que abordar este importante problema de Salud Pública de una manera integral con eficientes estrategias preventivas y terapéuticas.

Si bien la sordera profunda o la hipoacusia parcial grave son importantes en cualquier franja de edad de la población lo es aún más en el niño. Cada año nacen en España 2000 niños con algún trastorno auditivo y es menester realizar un diagnóstico y tratamiento precoz pues es caso contrario el problema tendrá más dificultades para la recuperación de la

audición y del habla. Es decir controlar la sordomudez. La ventana temporal para un implante coclear es fundamental para conseguir un buen resultado, pues la estimulación tardía encuentra un cerebro con menor capacidad de reorganizarse para adaptarse a un nuevo entorno de estimulación. En definitiva el implante debe hacerse en el primer año de vida para lo cual es imprescindible un diagnóstico muy precoz y esto con frecuencia no es sencillo.

Se desprende también del análisis del trabajo del Dr. Merchán, cuyos trabajos sobre el trauma acústico no han sido mencionados pero han sido muy valorados por la comunidad científica, que en la prevención de la sordera neurosensorial del adulto es importante tener en cuenta la importancia de la contaminación sonora ambiental. Contaminación a la que nuestros jóvenes y nuestras autoridades no prestan suficiente atención consintiendo diversiones basadas en la música a todo volumen. Todo ello sin olvidar la trascendencia epidemiológica de los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes mellitus, la hipertensión, el tabaquismo o la dislipemia, que se han relacionado con una mayor número de pacientes con sordera.

Uno de los últimos mensajes de la conferencia del profesor Merchán que me gustaría enfatizar, es lo referente a la necesidad de crear equipos multidisciplinares, “brain network teams” para los anglosajones, en los que se incorporen además de los médicos clínicos- otorrinolaringólogos y neurólogos- neurocientíficos básicos, genetistas, matemáticos, informáticos, físicos e ingenieros. Si en la investigación de problemas clínicos con mas tradición el trabajo en equipo es importante en estas fronteras del conocimiento será con seguridad fundamental en el futuro.

Para finalizar deseo manifestar mi satisfacción personal por la incorporación del Dr. Merchán Cifuentes a nuestra institu-

ción, en primer lugar porque esta gana para su seno un miembro destacado en Neurociencias y se honra por ello, y en segundo lugar, porque me permitirá seguir compartiendo con él, también en el seno de la Academia, nuestras comunes inquietudes .

Mi enhorabuena extensiva a toda su familia, especialmente a su mujer, la Dra. Ludeña , catedrática de Anatomía Patológica y Jefa del Servicio del Hospital Clínico Universitario, en la que de modo destacado convergen los tres elementos claves de un buen profesor universitario en Medicina: una profesional competente, una docente eficiente y una destacada investigadora. Yo sé con certeza cuanto ha ayudado a nuestro académico electo en su desarrollo universitario y personal. También por la confianza y el conocimiento que me da la amistad, quiero mencionar aquí a Miguel y Jaime sus hijos y a Marina, su nieta, que hace que el surco nasogeniano del abuelo se marque cada día un poco más. Se, y lo quiero expresar aquí, que todos han contribuido en grado superlativo y de forma decisiva a que el nuevo académico haya alcanzado el alto nivel de excelencia en docencia, gestión e investigación que han sido determinantes para su llegada hasta aquí. La cantidad de horas robadas a la familia por el trabajo diario es el importante sacrificio que han aportado para que la Real Academia de Medicina honre a quien honor merece.

He dicho

BIBLIOGRAFÍA

- Aloe, L. (2004). Rita Levi-Montalcini: The discovery of nerve growth factor and modern neurobiology. *Trends Cell Biol.* 14, 395–399. doi:10.1016/j.tcb.2004.05.011.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., y cols. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul.* 5, 175–195. doi:10.1016/j.brs.2011.03.002.
- Cajal, S. R. (2007). *Histología del sistema nervioso del hombre y los vertebrados.*, ed. M. and de F. J. . (CSIC) Freire Madrid: Spanish Ministry of Health, CSIC, BOE.
- Dallos, P., Fakler, B. (2002). Prestin, a new type of motor protein. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 104–111. doi:10.1038/nrm730.
- Darrow, K. N., Maison, S. F., Liberman, M. C. (2007). Selective removal of lateral olivocochlear efferents increases vulnerability to acute acoustic injury. *J. Neurophysiol.* 97, 1775–85. doi:10.1152/jn.00955.2006.
- Das, S., and Buchman, C. A. (2005). Bilateral cochlear implantation: current concepts. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 290–293. doi:10.1097/01.moo.0000179808.00638.ab.
- Davis, H. (1983). An active process in cochlear mechanics. *Hear. Res.* 9, 79–90. doi:10.1016/0378-5955(83)90136-3.

- Dumitriu, D., Rodriguez, A., Morrison, J. H. (2011). High-throughput, detailed, cell-specific neuroanatomy of dendritic spines using microinjection and confocal microscopy. *Nat. Protoc.* 6, 1391–1411. doi:10.1038/nprot.2011.389.
- Fulkerson, M. (2014). Rethinking the senses and their interactions: The case for sensory pluralism. *Front. Psychol.* 5, 1–14. doi:10.3389/fpsyg.2014.01426.
- Galambos, R. (1956). Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J. Neurophysiol.* 19, 424–37.
- Gilley, P. M., Sharma, A., Dorman, M. F. (2008). Cortical reorganization in children with cochlear implants. *Brain Res.* 1239, 56–65. doi:10.1016/j.brainres.2008.08.026.
- Guinan, J. J. (2006). Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear.* 27, 589–607. doi:10.1097/01.aud.0000240507.83072.e7.
- Guinan, J. J., Salt, A., Cheatham, M. A. (2012). Progress in cochlear physiology after Békésy. *Hear. Res.* 293, 12–20. doi:10.1016/j.heares.2012.05.005.
- Hornig, S., Kreiman, G., Ellsworth, C., Page, D., Blank, M., Millen, K., Sur, M. (2009). Differential gene expression in the developing lateral geniculate nucleus and medial geniculate nucleus reveals novel roles for *Zic4* and *Foxp2* in visual and auditory pathway development. *J. Neurosci.* 29, 13672–83. doi:10.1523/JNEUROSCI.2127-09.2009.
- Kandel, E. R. (2008). Interview with Eric R. Kandel: from memory, free will, and the problem with Freud to fortunate decisions. *J. Vis. Exp.*, 2008. doi:10.3791/762.
- King, A. J. (2015). Crossmodal plasticity and hearing capabilities following blindness. *Cell Tissue Res.* doi:10.1007/s00441-015-2175-y.

- Kral, A., Eggermont, J. J. (2007). What's to lose and what's to learn: Development under auditory deprivation, cochlear implants and limits of cortical plasticity. *Brain Res. Rev.* 56, 259–269. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.07.021.
- Kral, A., Sharma, A. (2012). Developmental neuroplasticity after cochlear implantation. *Trends Neurosci.* 35, 111–122. doi:10.1016/j.tins.2011.09.004.
- Lendvai, B., Halmos, G. B., Polony, G., Kapocsi, J., Horváth, T., Aller, M., y cols. (2011). Chemical neuroprotection in the cochlea: the modulation of dopamine release from lateral olivocochlear efferents. *Neurochem. Int.* 59, 150–8. doi:10.1016/j.neuint.2011.05.015.
- Lopez-Poveda, E. A., Eustaquio-Martin, A. (2014). Mimicking the unmasking effects of the medial olivo-cochlear efferent reflex with cochlear implants. *J. Acoust. Soc. Am.* 135, 2385–2385. doi:10.1121/1.4877885.
- Manrique, M., Cervera-Paz, F. J., Huarte, A., Perez, N., Molina, M., García-Tapia, R. (1999). Cerebral auditory plasticity and cochlear implants. in *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 193–197. doi:10.1016/S0165-5876(99)00159-7.
- Meldolesi, J. (2011). Neurite outgrowth: this process, first discovered by Santiago Ramon y Cajal, is sustained by the exocytosis of two distinct types of vesicles. *Brain Res. Rev.* 66, 246–55. doi:10.1016/j.brainresrev.2010.06.004.
- Metwally, M. K., Han, S. M., Kim, T.-S. (2015). The effect of tissue anisotropy on the radial and tangential components of the electric field in transcranial direct current stimulation. *Med. Biol. Eng. Comput.* doi:10.1007/s11517-015-1301-z.

- Pallas, S. L., Sur, M. (1993). Visual projections induced into the auditory pathway of ferrets: {II}. Corticocortical connections of primary auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 337, 317–333.
- Rauschecker, J. P., Korte, M. (1993). Auditory compensation for early blindness in cat cerebral cortex. *J. Neurosci.* 13, 4538–4548.
- Robles, L., Ruggero, M. a (2001). Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol. Rev.* 81, 1305–1352.
- Sherman, S. M. (2016). Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat. Neurosci.* 16, 533–41. doi:10.1038/nn.4269.
- Talbot, K. N., Hartley, D. E. H. (2008). Combined electroacoustic stimulation: A beneficial union? *Clin. Otolaryngol.* 33, 536–545. doi:10.1111/j.1749-4486.2008.01822.x.
- Terreros, G., Delano, P. H. (2015). Corticofugal modulation of peripheral auditory responses. *Front. Syst. Neurosci.* 9, 134. doi:10.3389/fnsys.2015.00134.
- Turrigiano, G. (2012). Homeostatic synaptic plasticity: Local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 4. doi:10.1101/cshperspect.a005736.
- Yang, G., Lai, C. S. W., Cichon, J., Ma, L., Li, W., Gan, W.-B. (2014). Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science* 344, 1173–8. doi:10.1126/science.1249098.
- Yuste, R. (2015). The discovery of dendritic spines by Cajal. *Front. Neuroanat.* 9, 18. doi:10.3389/fnana.2015.00018.
- Zeng, F.-G. (2004). Trends in cochlear implants. *Trends Amplif.* 8, 1–34. doi:10.1177/108471380400800102