

Relación entre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central: Una revisión de la literatura

Relationship between hyperacusis and auditory processing disorder: a literature review

Patricia Oyarzún D.^{1,2}, Nora Neustadt², Anna María Morris N.¹, Graciela Gómez M.¹

Resumen

La hiperacusia corresponde a la excesiva sensibilidad auditiva o intolerancia a ciertos sonidos cotidianos que para la mayoría de las personas parecerían habituales. Considerando los mecanismos fisiológicos involucrados en el origen de la hiperacusia, es lógico pensar que su presencia podría afectar algunas habilidades del procesamiento auditivo central, sin embargo, la evidencia en torno al tema es escasa y no existe actualmente una revisión de la literatura que agrupe las investigaciones sobre esta temática. Por ello, el presente estudio pretende identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central. Se realizó una revisión de la literatura guiada por protocolo PRISMA en las bases de datos Proquest, Ebsco, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library y Scielo de acuerdo con términos claves. Fueron incluidos artículos originales de investigación, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados desde el año 2010, realizados en animales y humanos, escritos en idiomas inglés, español y portugués. Se encontraron 323 estudios relacionados con los términos claves utilizados, de los cuales 13 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron analizados. Se puede concluir que la evidencia científica en torno al tema es escasa e incipiente. Estructuras de la vía auditiva central como núcleos cocleares, lemnisco lateral, colículos inferiores, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva primaria estarían relacionadas con la hiperacusia, así como también habilidades de procesamiento auditivo de figura/fondo, ordenación temporal y transferencia interhemisférica se verían afectadas.

Palabras clave: Hiperacusia, sensibilidad a la intensidad de sonido, nivel de molestia para la intensidad de sonido, enfermedades auditivas centrales, acúfeno.

Abstract

Hyperacusis has been defined as the excessive auditory sensitivity or intolerance to certain everyday sounds that seem common for most people. Considering the underlying physiological mechanisms of hyperacusis, it is reasonable to think that it could affect some abilities involved in the central auditory processing. However, there is lack of evidence about this topic, and there is no literature review that gathers all the existing research. Therefore, the current study intends to identify and analyze the available scientific evidence regarding the relationship between hyperacusis and central auditory processing disorder. The review of the literature followed the PRISMA protocol, using key words in Proquest, Ebsco, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library and Scielo databases. Original research articles, systematic reviews and meta-analyses of studies made with human and animals that have been published since 2010 in English, Spanish and Portuguese were included. Among them, 323 studies were related to the key terms, out of which 13 met the inclusion criteria and were analyzed. It is possible to conclude that there is little and incipient scientific evidence on the topic. Structures of the central auditory pathway such as cochlear nuclei, lateral lemniscus, inferior colliculi, medial geniculate body and primary auditory cortex seem to be related to hyperacusis; auditory processing skills such as figure/ground discrimination, temporal ordering and interhemispheric transfer appear to be affected as well.

Keywords: Hyperacusis, auditory hyperesthesia, loudness perception disturbances, auditory perceptual disorders, tinnitus.

¹Escuela de Fonoaudiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás. Talca, Chile.

²Doctorado en Fonoaudiología, Universidad del Museo Social Argentino. Buenos Aires, Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 1 de marzo de 2021. Aceptado el 1 de mayo de 2021.

Correspondencia:
Patricia Oyarzún D.
Avenida Circunvalación Poniente N° 1855.
Talca, Chile.
Email: patriciaoyarzundi@santotomas.cl

Introducción

Definición

Existen múltiples manifestaciones auditivas asociadas o no a hipoacusia que provocan molestia o discomfort en las personas, como lo es el caso de la hiperacusia. Desde Perlman en 1938, diversos autores se han referido a este término que repercute de manera negativa en las actividades cotidianas y sociales de las personas que lo padecen, definiéndolo como la “reducción del umbral de tolerancia a los sonidos ambientales o bien una respuesta exagerada o inapropiada a sonidos que no son molestos para una población sana”¹. Una definición muy similar alude a un “trastorno auditivo que involucra un aumento de la sensibilidad o disminución de la tolerancia a sonidos o niveles que no molestarían a la mayoría de los individuos”². También se ha descrito como “una afección en la que la exposición a los sonidos cotidianos se percibe de manera más molesta o perturbadora de lo normal, lo que produce síntomas como dolor de cabeza, fatiga y dificultad de concentración”³, dichas reacciones negativas sólo dependen de las características físicas del sonido y no del contexto o significado atribuible.

Por su parte, *The British Tinnitus Association* (2019) señala que este concepto “se aplica a personas que experimentan los sonidos de la vida cotidiana como intrusivamente fuertes, incómodos y, a veces, dolorosos”⁴. Asimismo, *The American Speech-Language-Hearing Association* (2015) ha señalado que la hiperacusia corresponde a un trastorno auditivo poco común, que se puede apreciar incluso en personas con audición normal, para las que ciertos sonidos pueden parecer insoportablemente fuertes cuando para la mayoría parecerían confortables⁵. *The American Academy of Audiology* (2019) se refiere a este concepto como “la intolerancia a ciertos sonidos cotidianos que causa una angustia significativa y un deterioro en las actividades sociales, ocupacionales, recreativas y otras actividades cotidianas”⁶.

Si bien no existe una única definición universalmente aceptada, las propuestas comparten dos elementos fundamentales desde la etimología de la palabra, por una parte, el prefijo “hiper” (sobre, por encima de) y, por

otra parte, “acusis o akoyein” (oír); es decir, sensibilidad auditiva o intolerancia a los ruidos⁷. De acuerdo con esto, resulta importante hacer la distinción entre hiperacusia y otras manifestaciones o síntomas, como lo son el reclutamiento, tinnitus, fonofobia y misofonía, dado que en múltiples ocasiones se confunden sus definiciones. De esta manera, se puede distinguir que el reclutamiento corresponde a un fenómeno de origen coclear que provoca distorsión de la sonoridad, con el cual se evidencia una mayor sensación sonora en estímulos acústicos en relación con el umbral auditivo. Lo anterior provoca una percepción similar a la observada en audición normal a intensidades elevadas, que se origina por el estrechamiento del rango auditivo dinámico producto de una pérdida auditiva. Por su parte, el tinnitus es la percepción de sonido en ausencia de un estímulo acústico externo; mientras que la misofonía hace referencia a una reacción aversiva o falta de tolerancia a sonidos de generación humana o producidos al utilizar ciertos objetos específicos, en la que las características físicas del sonido (principalmente intensidad) son secundarias. Finalmente, la fonofobia se refiere al miedo extremo e injustificado al sonido^{2,8,9}.

Desde el punto de vista audiológico, en *The Third International Conference on Hyperacusis* (ICH3)¹⁰ se abordaron y consensuaron aquellos aspectos esenciales para establecer el diagnóstico de hiperacusia, considerando la realización de audiometría de tonos puros, medición de umbral de discomfort (ULL *Uncomfortable Loudness Levels*) y aplicación de cuestionarios de autoinforme, siendo principalmente utilizado el Cuestionario de Hiperacusia (HQ *Hyperacusis Questionnaire*¹¹). De acuerdo con este protocolo, se ha considerado determinar el mínimo umbral de audibilidad, a partir del cálculo de promedio tonal puro según las frecuencias 500, 1000, 2000 y 4000 Hz. Por su parte, para la medición del umbral de discomfort se considera que el promedio es de 100 dB HL para personas con audición normal sin hiperacusia¹⁰ en contraste con lo reportado para pacientes con hiperacusia en donde el ULL se encuentra entre 66 y 80 dB HL. Respecto al cuestionario de hiperacusia, se sugiere emplear un puntaje de corte de 26 y 28 puntos¹¹⁻¹³ como indicador de discapacidad

por hiperacusia de acuerdo a los diferentes autores.

Prevalencia

Sobre la prevalencia de hiperacusia en población adulta e infantil, existe escasa evidencia científica. Sumado a lo anterior, existe una gran variabilidad metodológica en la recolección de la información y la definición conceptual, por lo que se aprecia heterogeneidad en los datos publicados. Para adultos, en Suecia la tasa de prevalencia puntual, considerando participantes con hipoacusia, se ha informado de un 8% a partir de una encuesta postal a una muestra aleatoria de 16 a 79 años (589 respuestas) y de un 9% según los datos obtenidos por medio de una encuesta en internet (595 respuestas); por otra parte, al excluir a aquellas personas con pérdida auditiva la tasa de prevalencia puntual se ajustó a 5,9% y 7,7% respectivamente¹⁴. Anteriormente, se había reportado una prevalencia de 15,2% en Polonia¹⁵, información recopilada a través de un cuestionario postal, sin embargo, el instrumento utilizado para la recolección de datos carecía de especificidad respecto al concepto de hiperacusia. Por su parte, *The American Speech-Language-Hearing Association* (2015) señala que 1 de cada 50.000 personas tiene hiperacusia⁵, mientras que otros autores afirman que sólo el 2% de las personas que presentan hiperacusia son diagnosticados formalmente por un médico¹⁶.

En el caso de la población infantil, en una encuesta realizada en el Reino Unido a 7.096 niños de 11 años se obtuvo una prevalencia del 3,7%¹⁷. En Brasil se ha estimado una prevalencia de 3,2% de hiperacusia, tras estudiar a 506 niños entre 5 y 12 años por medio de cuestionarios, entrevistas y estimaciones de umbral de disconfort o molestia auditiva¹⁸. En esta misma línea, una revisión sistemática determinó que el mayor número de niños con hiperacusia se encontraba alrededor de los 8 años y que la prevalencia en adolescentes de 13 a 15 años alcanzaba el 14%, mientras que entre los 16 y 19 años era de un 19,7%. Adicionalmente reportaron que la hiperacusia se encontraba presente en el 2,5% de niños con audición normal y en el 6,6% de niños con pérdida auditiva¹⁹. Por otra parte, tradicionalmente se ha relacionado a la hiperacusia con el tinnitus, de acuerdo con esto, los datos de prevalencia

de hiperacusia en pacientes que consultan por tinnitus como síntoma principal fluctúa entre 25% y 40% aproximadamente²⁰.

Impacto social y emocional

Al ser la hiperacusia referida por las personas que la padecen como la intolerancia al oír sonidos cotidianos (considerados como fuertes, desagradables e incluso dolorosos), algunas de ellas pueden incorporar conductas ligadas a la evitación y/o disminución de sus actividades habituales, tales como: actividades sociales, ocupacionales, recreativas, laborales y otras actividades de la vida diaria, esto con el fin de disminuir sus sentimientos de angustia debido a la hipersensibilidad al percibir sonidos²¹. Por este motivo, algunos investigadores han manifestado un posible vínculo entre la hiperacusia y los trastornos de la salud mental, reportando una comorbilidad de la hiperacusia con el trastorno ansiedad, trastorno de fobia social, depresión y episodios de pánico^{22,23}. Por otro lado, y aún más alarmante, en una investigación en Cambridge, Reino Unido, se encontraron resultados que indican que de los 150 participantes que presentaban hiperacusia y completaron su evaluación, el 13% reportaron ideas suicidas y de autolesiones¹⁰, afirmando así un vínculo entre ambos sucesos que limita emocional y funcionalmente a los sujetos que lo padecen.

Etiología y mecanismos fisiopatológicos

Respecto a la etiología de la hiperacusia, existen reportes que informan la inexistencia de afecciones médicas que expliquen su origen, principalmente, en aquellas personas que presentan audición normal³. Si bien se han establecido asociaciones con algunas patologías otológicas periféricas como cocleopatías (enfermedad de Ménière/hidrops endolinfático, fístula perilinfática, sordera súbita, trauma acústico, otosclerosis), alteraciones del reflejo estapedial (síndrome de Ramsay Hunt, parálisis facial de Bell), alteraciones musculares (miastenia gravis) o consecuencia de algún acto quirúrgico (posestapedectomía, colocación de drenaje transtimpánico, posextracción tapón de cerumen), la causa propiamente tal de hiperacusia no se encuentra totalmente establecida; asimismo, se ha descrito a una posible relación con estructuras centrales, dentro de las que

destacan estrés postraumático, traumatismo craneoencefálico, fibromialgia, migraña, depresión, esclerosis múltiple, síndrome de hipertensión intracraneal benigna, trastorno del espectro autista, entre otros^{1,3}.

Otros autores también se han referido a enfermedades asociadas o subyacentes, entre las cuales mencionan las de origen endocrinas, infecciosas, producto de medicación, deficiencia de minerales/vitaminas o genéticas/congénitas. Las enfermedades endocrinas mencionadas incluyen hipertiroidismo, enfermedad de Addison y pan-hipopituitarismo. Respecto a las infecciones destacan enfermedad de Lyme, neurosífilis, fiebre tifoidea y las alteraciones producto de medicación involucran intoxicación aguda por fenitoína, abstinencia a antidepresivos y benzodiacepinas²⁴. Dentro de la deficiencia de minerales o vitaminas se ha descrito magnesio y piridoxina, mientras que las causas genéticas o congénitas abarcan síndrome de Williams, síndrome de *cri du chat*, síndrome de Cogan, síndrome de Fanconi, espina bífida, enfermedad de Tay-Sachs, entre otros²⁵.

De las asociaciones antes mencionadas, se ha reportado que el mayor porcentaje corresponde a hipoacusia sensorineural (59,1%), tinnitus (43,9%) y alteraciones musculares (39,4%); seguido de depresión (22,7%), migraña (12,1%) y síndrome de estrés postraumático (12,1%)¹⁶. En un menor porcentaje se encuentran síndrome de fatiga crónica (10,6%), fibromialgia (10,6%) y trastornos de ansiedad (10,6%). Por otra parte, se ha informado hiperacusia en 69% de personas con síndrome de Asperger²⁶ y en un 23,9% de adolescentes con trastorno del espectro autista, reportado de acuerdo a entrevista con padres, profesores, terapeutas y/o cuidadores²⁷. Cifras mayores se han documentado para niños y adultos jóvenes con síndrome de Williams, en donde el 95% de los casos presentan hiperacusia², mientras que personas con parálisis de Bell alcanzarían un 29% de prevalencia de hiperacusia a partir de la información proporcionada por una revisión bibliográfica²⁴.

La discusión sobre el origen de la hiperacusia no es reciente, otorgándosele participación tanto a estructuras periféricas como centrales; pudiendo ser un signo de anomalía de la vía auditiva propiamente tal, o bien, alteración en

el sistema límbico^{27,28}. Específicamente sobre las causas de hiperacusia por las patologías anteriormente descritas, los datos son limitados. Si bien se ha informado una alta prevalencia de hiperacusia en asociación a hipoacusia sensorineural, en general, la relación causal no es clara. Uno de los mecanismos descritos hace alusión que a partir de un daño coclear inducido por ruido se podría generar una interrupción de los impulsos aferentes del nervio auditivo de manera persistente y progresiva, sin necesariamente evidenciar un aumento de los umbrales auditivos. Debido a esta desaferentación, el sistema nervioso central intentará responder con un aumento en la ganancia de respuesta, conocido como fuerza sináptica, para mantener estable el circuito neuronal. Esta ganancia central aumentada se extendería desde el tronco encéfalo hacia las vías ascendentes subcorticales²⁹. En el caso de personas con audición normal que presentan hiperacusia, se propone como posible factor causal un defecto en el sistema eferente olivococlear medial, impidiendo una correcta regulación de la ganancia de amplificación coclear³⁰. Por otra parte, la disfunción eferente auditiva, específicamente del sistema medial, originado en el complejo olivar superior y extendido hasta las células ciliadas externas de la cóclea, que cumple la función de modular la respuesta al sonido y la ganancia auditiva. La hiperacusia podría estar dada por una alteración en la capacidad de modular la ganancia central³.

Relación con tinnitus

El tinnitus se considera generalmente un síntoma que afecta aproximadamente entre el 20% y el 25,3% de los adultos en Estados Unidos. La prevalencia del tinnitus va en aumento con la edad, alcanzando un máximo de 31,4% entre los 60 y los 69 años^{31,32}. Estudios revelan una fuerte asociación entre el tinnitus y la hiperacusia. Sin embargo, la prevalencia reportada en las personas con tinnitus es bastante variable, pudiendo oscilar entre el 18,4% y el 80%, aumentando esta relación según la severidad del tinnitus^{33,34}.

Esta relación sugiere que sus etiologías pueden estar relacionadas. No obstante,

también hay varios aspectos del tinnitus y la hiperacusia que son marcadamente diferentes. En la mayor parte de los casos el tinnitus suele ser unilateral e intermitente, donde el uso de modulación somática es común y la autoayuda puede ser eficaz, mientras que la hiperacusia es casi exclusivamente bilateral, raramente intermitente, la modulación somática es rara y sobre el impacto de la autoayuda, la evidencia es escasa. Estas divergencias son suficientes para considerar que la hiperacusia y el tinnitus son fenómenos distintos, y si bien ambos pueden implicar un cambio desadaptativo en el sistema auditivo central, los mecanismos específicos y las manifestaciones de estos cambios pueden estar separados, aunque pueden ocurrir juntos³⁵.

La teoría más aceptada es que la hiperacusia y el tinnitus son indicadores perceptuales de un aumento anormal en la “ganancia” del sistema auditivo central³⁶. El tinnitus se puede asociar con la disminución de las amplitudes de las respuestas centrales evocadas por el sonido, o bien con un mal funcionamiento o destrucción de las células ciliadas cocleares, lo que sugiere una compensación insuficiente de la privación sensorial auditiva provocada por el sonido^{37,38}. Por otro lado, estudios indican que la hiperacusia está relacionada con una elevada actividad evocada subcortical inducida por el sonido o un crecimiento más pronunciado del volumen en humanos³⁹. Si bien las investigaciones de los mecanismos implicados en el tinnitus y la hiperacusia son escasos y especulativos, se encuentran en mayor medida estudios relacionados en animales debido a razones éticas.

Por tanto, de acuerdo a lo anteriormente expuesto, es lógico pensar que algunas habilidades del procesamiento auditivo central podrían verse afectadas en las personas que presentan hiperacusia, considerando los mecanismos y vías involucradas en el origen de esta. Sin embargo, la evidencia en torno al tema es escasa y no existe actualmente una revisión de la literatura que agrupe las investigaciones existentes sobre hiperacusia y desórdenes del procesamiento auditivo central. El objetivo de la presente revisión es identificar y analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central.

Estrategia de investigación

Las investigadoras realizaron una revisión de la literatura sobre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central. El diseño del trabajo se basó en las pautas y orientaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews PRISMA*^{40,41}. El primer paso de la investigación consistió en desarrollar las preguntas orientadoras para la revisión de la literatura, las cuales se enmarcan de la siguiente manera: ¿Hay una probable relación entre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central? ¿Hay diferencias entre los estudios que abordan adultos y adultos mayores en comparación a los que analizan niños y adolescentes en lo que se refiere a los resultados de la investigación?

La revisión se basó en la búsqueda de estudios publicados en las bases de datos *Proquest, Ebsco, Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library* y *Scielo*. Las investigadoras realizaron la búsqueda durante los meses de julio y agosto de 2020 utilizando las combinaciones de los siguientes descriptores en idiomas inglés inicialmente, luego español y portugués “*central auditory*” o “*central auditory processing*” o “*central auditory processing disorder*” y “*hyperacusis*” o “*hypersensitivity to sound*”. La combinación entre descriptores se realizó con los operadores booleanos “OR” y “AND”.

Criterio de selección

Se incluyeron en la búsqueda artículos originales de investigación y artículos de revisión (sistemática o metaanálisis). Los criterios de inclusión consideraron publicaciones desde el año 2010 y realizados en animales o humanos, sin restricción de rango etario. Los criterios de exclusión contemplaron trabajos no relacionados con el objetivo y pregunta de investigación, que incluyeran otras condiciones o patologías relacionadas con desórdenes del procesamiento auditivo central (déficit atencional con hiperactividad, trastorno del espectro autista, trastorno del lenguaje, otitis media con efusión, ototoxicidad, entre otros), trabajos duplicados entre las bases de datos, con información irrelevante o escritos en idiomas diferentes a los señalados. Adicionalmente, artículos con opinión de expertos, revisiones

ARTÍCULO DE REVISIÓN

narrativas, informes y estudios de casos (sin control) fueron excluidos de la revisión.

En la búsqueda se identificaron 323 artículos potenciales de acuerdo a la combinación de descriptores y criterios de inclusión señalados anteriormente. El proceso de análisis de los artículos se realizó en tres etapas. La primera consideró la lectura de los títulos y resúmenes, a partir de la cual se eliminaron aquellos artículos duplicados, irrelevantes o no relacionados con los descriptores definidos. La segunda etapa de elegibilidad contempló la lectura exhaustiva de los artículos, determinando que respondieran a la pregunta de investigación y excluyendo los artículos que no cumplieron con los criterios previamente establecidos. Finalmente, los artículos elegibles fueron incluidos en la revisión.

De los 323 artículos encontrados inicialmente en las bases de datos, fueron excluidos 15 por encontrarse duplicados entre las búsquedas y 291 por no estar relacionados con

el objetivo y/o la pregunta de investigación. Después de realizar una lectura completa de los 19 artículos evaluados para elegibilidad, 13 fueron seleccionados para esta revisión. Los 6 artículos excluidos en la lectura en profundidad de los textos se deben a que no se relacionaban directamente con el objetivo declarado para la presente investigación (Figura 1). Para la identificación y caracterización de los artículos incluidos se completó una tabla con la siguiente información: autor, año, país, tipo de estudio, muestra, método, relación hiperacusia y procesamiento auditivo central.

Revisión de la literatura

Para la presentación de los resultados de los 13 artículos analizados se consideró autor, año, país, tipo de estudio, sujetos (detallando su especie y/o características) y metodología utilizada. Esta información se detalla en la Tabla 1.

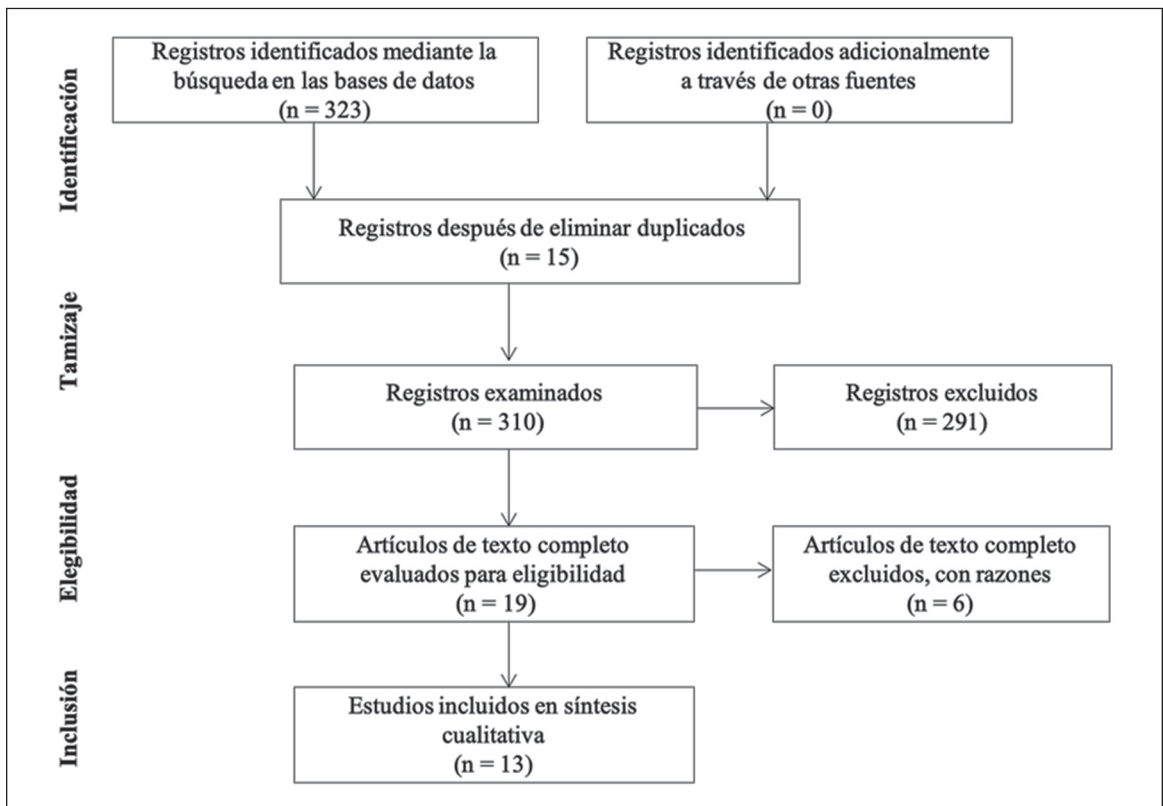


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los artículos. *Basado en elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA.

Tabla 1. Características de los artículos seleccionados para revisión

Autor / Año	País	Tipo estudio	Sujetos	Especie / características	Metodología
Möhrle y cols. (2019) ³⁶	Alemania	Experimental	Animales	10 ratas hembras <i>Wistar</i> , distribuidas en 8 para grupo control y 2 para grupo estudio.	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Se presentaron sonidos (8 a 16 kHz, 100 dB SPL por 2 horas) y se midieron las amplitudes y latencias de la onda del potencial evocado auditivo de tronco cerebral. Además se aplicó emisiones otoacústicas producto de distorsión y estudios de resonancia magnética nuclear.
Boucher y cols. (2015) ⁴²	Canadá	Caso y control, analítico, observacional	Humanos	13 hombres/mujeres entre 25 y 43 años, distribuidos en 10 para grupo control y 3 para grupo estudio.	Hiperacusia secundaria a daño unilateral de corteza insular. Se realizaron pruebas de función auditiva (audiometría, logoaudiometría y umbral de confort) y pruebas de procesamiento auditivo central (detección <i>gaps</i> , reconocimiento de patrones de frecuencia y duración, separación binaural y escucha dicótica).
Sun y cols. (2012) ⁴³	EE. UU.	Experimental	Animales	25 ratas <i>Sprague-Dawley</i> , distribuidas en 17 para pruebas electrofisiológicas y 8 para pruebas de comportamiento.	Hiperacusia inducida por exposición prolongada a ruido de banda estrecha (12 kHz, 120 dB SPL por 1 hora). Se analizó la respuesta fisiológica del colículo inferior, la corteza auditiva y reacción conductual al sonido.
Radziwon y cols. (2019) ⁴⁴	EE. UU.	Experimental	Animales	30 ratas machos <i>Sprague-Dawley</i> , distribuidas en 22 para grupo control y 8 para grupo estudio.	Hiperacusia inducida por exposición prolongada a ruido de 16-20 kHz a 104 dB SPL. Posteriormente se presentaron sonidos (1,0; 1,5; 2; 3; 3,5; 5,3; 8,0; 12,1; 18,3; 27,7; 42,0 kHz, de 0 a 100 dB SPL, en pasos de 10 o 20 dB, 50 repeticiones por combinación de frecuencia-intensidad). Se analizaron registros electrofisiológicos de múltiples regiones de la corteza auditiva y amígdala lateral, seguido de mediciones del potencial de acción del compuesto coclear y examen histológico.
Sheppard y cols. (2017) ⁴⁵	EE. UU.	Experimental	Animales	16 ratas <i>Sprague-Dawley</i> , distribuidas en 6 para grupo control y 10 para grupo estudio.	Hiperacusia inducida por exposición prolongada a ruido de 10-20 kHz a 75 dB SPL por 24 horas durante 5 semanas. Posteriormente se presentaron sonidos (1,0; 1,5; 2,3; 3,5; 5,3; 8,0; 12,1; 18,3; 27,7 y 42,0 kHz en 11 intensidades (0-100 dB SPL, pasos de 10 dB, 50 repeticiones por combinación de frecuencia-intensidad). Se realizaron mediciones electrofisiológicas que incluyeron potenciales de campo y picos de tasa de descarga de unidades múltiples del colículo inferior.
Auerbach y cols. (2018) ⁴⁶	EE. UU.	Experimental	Animales	8 ratas <i>Sprague-Dawley</i> .	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Posteriormente se presentaron sonidos (1-42 kHz, 20-80 dB SPL, pasos de 10 dB, 5 repeticiones). Se realizaron mediciones electrofisiológicas de la corteza auditiva y colículos inferiores a través de potenciales de campo local evocados por sonido.
Heeringa y cols. (2015) ⁴⁷	Países bajos	Experimental	Animales	3 cobayos albinos machos.	Hiperacusia inducida por exposición prolongada a ruido de 11 kHz a 124 dB SPL durante 1 hora. Se registró la actividad neuronal durante la presentación de un estímulo gaussiano continuo de 70 dB SPL durante 1 hora. Se analizó la respuesta neural auditiva mediante potencial evocado auditivo de tronco cerebral y se analizó el colículo inferior derecho a partir de una craneotomía.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Gu y cols. (2010) ⁵³	EE. UU.	Experimental	Humanos	27 hombres/mujeres de 45 +/- 3 años, distribuidos en 15 para grupo control y 12 para grupo estudio.	Pacientes con hiperacusia, sin reporte de su etiología. Se presentó ruido a través de auriculares, comenzando desde 35 dB SPL e incrementando en pasos de 5 dB hasta llegar a 115 dB SPL (o el sujeto indicó que el estímulo era incómodamente alto). Se analizó la respuesta de resonancia magnética funcional evocada por sonido en el colículo inferior, el cuerpo geniculado medial, núcleo coclear y corteza auditiva primaria.
Yanagawa y cols. (2017) ⁴⁸	Japón	Experimental	Animales	12 ratas machos C57BL.	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Posteriormente se presentaron sonidos (4, 8, 12, 16, 25, 32 y 40 kHz, ráfagas de intensidad de 60 dB, durante 3 horas). Se analizaron subcampos de la corteza auditiva y propiedades de respuesta impulsadas por el sonido examinadas mediante imágenes de autofluorescencia de flavoproteína.
Jiang y cols. (2016) ⁴⁹	EE. UU.	Experimental	Animales	23 ratas <i>Sprague-Dawley</i> .	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Posteriormente se presentaron sonidos (6, 8, 12, 16, 20, 24, 30 y 40 kHz en ráfagas de 10 ms de duración). Se analizó la actividad neural evocada por sonidos en la cóclea, el núcleo coclear, colículo inferior y corteza auditiva.
Lu y cols. (2011) ⁵⁰	EE. UU.	Experimental	Animales	Ratas <i>Sprague-Dawley</i> .	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Posteriormente se presentaron ráfagas de sonido a una intensidad de 10 a 100 dB SPL, duración 50 ms. Se analizó el efecto de los agonistas y antagonistas del receptor GABA (<i>Gamma Amino Butyric Acid</i>) sobre la hiperexcitabilidad en la corteza auditiva y las respuestas de reflejo de sobresalto.
Duron y cols. (2019) ⁵¹	Francia	Experimental	Animales	Ratas macho <i>Sprague-Dawley</i> , distribuidas en 12 ratas para estudio de reflejo de sobresalto (6 grupo estudio y 6 grupo control), 10 para estudio del reflejo acústico (5 grupo estudio y 5 grupo control) y 15 para estudio de respuestas evocadas auditivas de tronco encefálico (7 grupo control y 8 grupo estudio).	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Se presentaron sonidos (6, 10, 12 y 16 kHz a intensidades decrecientes de 80 a 0 dB SPL en pasos de 10 dB). Se analizó umbral de reflejo acústico, respuestas evocadas auditivas del tronco encefálico y reflejo de sobresalto acústico.
Wong y cols. (2020) ⁵²	China	Experimental	Animales	Ratas macho <i>Sprague-Dawley</i> , distribuidos en tres grupos estudio (4 sujetos para medir tiempo de reacción, 6 para imágenes por resonancia magnética funcional evocada por sonido y 10 para grabaciones electrofisiológicas).	Hiperacusia inducida por la administración aguda de salicilato de sodio. Se presentaron sonidos de banda ancha (1-42 kHz, presentado a 30, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 dB SPL, 300 ms de duración). Se analizaron tiempo de reacción frente a sonidos fuertes, imágenes por resonancia magnética funcional para probar regiones de hiperactividad evocada por sonido y registros electrofisiológicos (potenciales de campo) del colículo inferior, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva.

Los artículos analizados fueron recopilados en su mayoría de la base de datos *ScienceDirect*^{36,42-52}, seguido de *Pubmed*⁵³. Las bases de datos *EBSCO Host*, *Proquest*, *Scielo* y *Cochrane Library* no arrojaron resultados relevantes de acuerdo a los descriptores utilizados. Respecto al año de publicación, si bien la presente investigación incluyó artículos desde el año 2010, se identificó que las investigaciones analizadas han sido publicadas de manera reciente, específicamente entre los años 2015 y 2020^{36,42,44-49,51,52}; varias décadas después de que se describiera el concepto de hiperacusia, sus implicancias clínicas, asociaciones con diferentes patologías, etiología y/o mecanismos de origen. Esto revela el carácter incipiente de la temática abordada y la escasa evidencia científica actual en torno al tema estudiado.

Sobre el país de origen de los estudios analizados, Estado Unidos destaca como principal país investigador sobre la temática, con siete publicaciones^{44-46,54,49,50}, seguido de Alemania³⁶, Francia⁵¹, Canadá⁴², Países Bajos⁴⁷, China⁵² y Japón⁴⁸, con una investigación realizada cada uno. Cabe destacar que no se aprecian estudios a nivel latinoamericano, demostrando el escaso desarrollo y baja productividad científica relacionada con la investigación en el área en comparación con países principalmente anglosajones.

Para la mayoría de las investigaciones analizadas, destaca su realización bajo un diseño experimental, siendo 4 de ellos estudios experimentales puros^{36,44,45,51}, 1 cuasiexperimental⁵³ y 6 preexperimentales^{46-50,52}, los cuales carecen de grupo control principalmente. Once de 13 estudios fueron realizados en animales (ratas en su mayoría), mientras que solo dos fueron realizados en humanos^{42,53}. Esto se puede explicar principalmente por el hecho de que las investigaciones relacionadas con la temática en humanos tienen limitaciones éticas, por lo cual se requieren modelos animales para estudios relacionados con la patología, sus manifestaciones, tratamientos, entre otros. El estudio realizado en humanos incluyó sujetos entre los 20 y 40 años, no existiendo evidencia sobre población, adolescentes o adultos mayores, así como tampoco, sobre sujetos con enfermedades y/o condiciones específicas que presentan hiperacusia. Cabe mencionar que los tamaños muestrales en estudios animales son

reducidos, principalmente por aspectos éticos que garanticen el menor daño y/o sufrimientos de estos.

Sobre la metodología utilizada, estudios incorporaron personas con antecedentes de hiperacusia^{42,53}, mientras que 10 utilizaron técnicas para inducirla; ya sea mediante la exposición prolongada a ruido intenso^{44,45,47} o por administración de salicilato de sodio^{36,46,48-51}. Cabe destacar que el salicilato de sodio es un componente activo de la aspirina que en dosis altas resulta ser ototóxico para el oído, provocando hipoacusia temporal, tinnitus y degeneración del ganglio espiral, por lo que ha sido utilizado como herramienta farmacológica estándar para inducir tinnitus o hiperacusia en modelos animales⁵⁴. Las frecuencias e intensidades del sonido para determinar o evocar la hiperacusia son variadas, así como las técnicas de análisis y obtención de resultados. Es importante destacar que una de las investigaciones en humanos⁴² aplicó pruebas comportamentales para evaluar habilidades del procesamiento auditivo central, tales como reconocimiento de patrones de duración y frecuencia, procesamiento temporal, separación binaural y escucha dicótica. Esto demuestra la escasa evidencia científica en torno al tema utilizando batería de test conductuales.

De acuerdo a los resultados obtenidos en las investigaciones analizadas (Tabla 2), es posible establecer una relación entre la hiperacusia y ciertas estructuras de la vía auditiva central, como lo son núcleos coliclares, lemnisco lateral, colículos inferiores, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva primaria; sin embargo, en la mayoría de los artículos analizados, esta relación ha sido estudiada en función del aumento de la ganancia central y no de las habilidades del procesamiento auditivo central propiamente tal. Específicamente sobre este punto, resultan interesantes los hallazgos registrados por el único estudio que consideró la evaluación de habilidades auditivas por medio de una batería de test comportamentales que incluye *random gap detection*, *frequency pattern recognition*, *duration pattern recognition*, *SSI-CCM*, *dichotic listening*⁴². Los autores establecen que los sujetos con hiperacusia presentaron un desempeño deficiente en pruebas que evalúan las habilidades de figura/fondo, ordenación

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tabla 2. Hallazgos sobre relación entre hiperacusia y (d)PAC	Autor	Hallazgos
Möhrle y cols. (2019) ³⁶		Los animales sin tinnitus ni hiperacusia respondieron al trauma por ruido con latencias de onda I y IV acortada en potencial evocado auditivo de tronco cerebral y ganancia neuronal elevada (relación de amplitud de onda I-IV aumentada). Mientras que los animales con hiperacusia no mostraban ninguno de estos cambios.
Boucher y cols. (2015) ⁴²		Los pacientes presentaron umbrales auditivos y prueba de discriminación de la palabra dentro de parámetros normales. En pruebas de procesamiento auditivo central se evidenció un desempeño deficiente respecto a grupo control, específicamente para test de escucha dicótica y de patrones de duración y frecuencia. No obstante, no se observó alteración en habilidad de separación binaural.
Sun y cols. (2012) ⁴³		Se evidenció que la exposición a ruido provoca un aumento del potencial sonoro evocado en la corteza auditiva pese a existir una pérdida auditiva periférica. Adicionalmente se detectó un aumento de la tasa de <i>pick's</i> de activación de la corteza auditiva justo después de la exposición a ruido, lo que sugiere un aumento de las respuestas postsinápticas en las neuronas de la corteza auditiva. Respecto a la respuesta de los colículos inferiores se evidenció una respuesta reducida de estos. Por otra parte, se evidenció una mayor respuesta de sobresalto acústico en los niveles supraumbrales.
Radziwon y cols. (2019) ⁴⁴		En las frecuencias más bajas, las respuestas neurales supraumbrales fueron mucho mayores en la corteza auditiva y amígdala lateral que en la cóclea. Si bien para las frecuencias altas también se evidenció fue en menor medida. Cabe señalar que la respuesta de la amígdala lateral en el grupo estudio mostró un <i>pick</i> mayor que los controles a altas frecuencias a 100 dB SPL.
Sheppard y cols. (2017) ⁴⁵		Se evidenció una hiperactividad en los colículos inferiores luego de la exposición a ruido. Asimismo, se observó una reducción del potencial de acción compuesto y potencial de campo local inmediatamente después de la exposición a ruido. Sin embargo, en el grupo de 1 semana posterior a la exposición las amplitudes de potencial de acción compuesto mejoraron y las del potencial de campo local se mantuvieron iguales al grupo control. Todos los cambios sugieren una ganancia central.
Auerbach y cols. (2018) ⁴⁶		Se observó una actividad supraumbral mejorada en el colículo inferior y la corteza auditiva, lo que indica un aumento de la ganancia central. Mientras que las respuestas evocadas por sonido de intensidad moderada a alta aumentaron tanto en el colículo inferior como en la corteza auditiva.
Heeringa y cols. (2015) ⁴⁷		Se observó una alteración del equilibrio entre excitación e inhibición posterior a la exposición a ruido, ocurriendo una inhibición reducida en el colículo inferior para las frecuencias medias y altas (mayor a 11 kHz). Sin embargo, se observó sincronización de excitación e inhibición en frecuencias bajas (menor a 3 kHz). Esto podría explicar aumentos posteriores en las tasas espontáneas de descarga de neuronas de los núcleos cocleares y la corteza auditiva.
Gu y cols. (2010) ⁵³		Los sujetos con hiperacusia mostraron una activación elevada en el mesencéfalo auditivo, el tálamo y la corteza auditiva primaria en comparación con los sujetos con tolerancia normal. La corteza auditiva primaria, pero no los centros subcorticales, mostraron una activación elevada.
Yanagawa y cols. (2017) ⁴⁸		En respuesta a los tonos de baja frecuencia (4 y 8 kHz), se observó al menos dos regiones principales de activación en el área dorsal y una región de activación menor en el área ventral de la corteza auditiva. Posteriormente, debido a los patrones de respuesta, las áreas de activación se superpusieron entre sí de bajas a altas frecuencias. Las áreas de respuesta a cada frecuencia tenían una apariencia de banda dorsoventral.
Jiang y cols. (2016) ⁴⁹		Las respuestas neurales en el núcleo coclear sólo se redujeron ligeramente; los de los colículos inferiores fueron casi normales o ligeramente mejorados, mientras que los de la corteza auditiva mejoraron considerablemente, lo que indica un aumento progresivo en la ganancia central.
Lu y cols. (2011) ⁵⁰		Se evidenció que la aplicación de salicilato de sodio si bien alteró la función coclear, mejoró la actividad evocada por sonido de la corteza auditiva y las respuestas reflejas de sobresalto acústico. Adicionalmente se evidenció un aumento significativo de la amplitud de la actividad neural evocada por sonido de la corteza auditiva, pero en general se redujo la actividad espontánea en la corteza auditiva.
Duron y cols. (2019) ⁵¹		Las latencias medias de las respuestas auditivas evocadas del tronco encefálico disminuyeron notablemente después del salicilato a 6 kHz. Sin embargo, para frecuencias superiores a 12 kHz se encontraron ausentes.
Wong y cols. (2020) ⁵²		Se observó una mejora en las respuestas neurales evocadas por el sonido en los centros auditivos superiores. Adicionalmente, se evidenciaron respuestas en el lemnisco lateral contralateral, colículo inferior, el cuerpo geniculado medial y corteza auditiva.

temporal y transferencia interhemisférica. Por su parte, no se evidenciaron diferencias respecto a grupo control en habilidad de separación binaural.

Conclusión

La presente revisión refleja que es escasa e incipiente la evidencia científica que aborda la relación entre hiperacusia y desorden del procesamiento auditivo central. La investigación en torno al tema ha sido desarrollada y publicada de manera reciente (desde el año 2015) en Estados Unidos principalmente, seguido de otros países a nivel mundial. Sin embargo, Latinoamérica carece de estudios al respecto. Esto demuestra la necesidad de contar con un mayor número de investigaciones que incorporen dicha relación para fortalecer la evidencia científica. Se identificaron y analizaron 13 artículos, los que demuestran el desarrollo preferente de estudios en modelos animales. Sin embargo, la investigación realizada en humanos considera el análisis de habilidades auditivas a través de la aplicación de test comportamentales.

La hiperacusia se explicaría, en el mayor porcentaje de los casos, por una afectación auditiva periférica y existiría una relación con estructuras de la vía auditiva central como núcleos cocleares, lemnisco lateral, colículos inferiores, cuerpo geniculado medial y corteza auditiva primaria. Ahora bien, esta relación ha sido estudiada mayormente en función del aumento de la ganancia central y no de las habilidades del procesamiento auditivo central propiamente tal. Destaca un estudio que establece que la hiperacusia se asocia a afectación en las habilidades de figura/fondo, ordenación temporal y transferencia interhemisférica.

Los resultados de esta revisión generan una proyección de investigación en el área, que considere la aplicación de test comportamentales a niños, adolescentes, adultos y personas mayores, que permita establecer comparaciones del rendimiento en dichas pruebas entre los grupos etarios. Por otra parte, desde el punto de vista metodológico, contar con un tamaño muestral mayor beneficiaría para que las conclusiones pudieran ser extrapolables a la población con hiperacusia.

Bibliografía

- Herráiz C, Plaza G, Aparicio M. Fisiopatología y tratamiento de la hiperacusia (hipersensibilidad al sonido). *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:373-377. doi: 10.1016/S0001-6519(06)78731-3.
- Fackrell K, Stratmann L, Kennedy V, et al. Identifying and prioritising unanswered research questions for people with hyperacusis: James Lind Alliance Hyperacusis Priority Setting Partnership. *BMJ Open.* 2019;9:1-11. doi: 10.1136/bmjopen-2019-032178.
- Baguley D. Hyperacusis. *J R Soc Med.* 2003;96:582-85. doi: 10.1258/jrsm.96.12.582.
- British Tinnitus Association. Hyperacusis. Disponible en: <https://www.tinnitus.org.uk/hyperacusis>. Consultado el: 27 de agosto de 2020.
- American Speech-Language-Hearing Association. ASHA. Hyperacusis. Disponible en: <https://www.asha.org/uploadedFiles/AIS-Hyperacusis.pdf>. Consultado el: 27 de agosto de 2020.
- American Academy of Audiology. Hyperacusis. Disponible en: <https://www.audiology.org/tags/hyperacusis>. Consultado el: 27 de julio de 2020.
- Tyler R, Pienkowski M, Rojas E, et al. A Review of Hyperacusis and Future Directions: Part I. Definitions and Manifestations. *Am J Audiol.* 2014;23:404-19. doi: 10.1044/2014_AJA-14-0010.
- Jastreboff A, Jastreboff M. Decreased sound tolerance: hyperacusis, misophonia, diplacusis, and polyacusis. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:375-387. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00021-4.
- Wimmer J, Donoso R, Leiva A, Breinbauer H, Délano P. Tinnitus: Una patología cerebral. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2009;79:125-36. doi: 10.4067/S0718-48162019000100125.
- Aazh H, Knipper M, Danesh A, et al. Insights from the Third International Conference on Hyperacusis: Causes, Evaluation, Diagnosis, and Treatment. *Noise Health.* 2018;20:162-170. doi: 10.4103/nah.NAH_2_18.
- Khalifa S, Dubal S, Veuillet E, Perez-Diaz F, Jouvent R, Collet L. Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002;64:436-42. doi: 10.1159/000067570.
- Meeus OM, Spaepen M, Ridder DD, Heyning PH. Correlation between hyperacusis measurements in daily ENT practice. *Int J Audiol.* 2010;49:7-13. doi: 10.3109/14992020903160868.
- Fackrell K, Fearnley C, Hoare D, Sereda M. Hyperacusis questionnaire as a tool for measuring hypersensitivity to sound in a tinnitus research population. *Biomed Res Int.* 2015;1-13. doi: 10.1155/2015/290425.
- Andersson G, Lindvall N, Hursti T, Carlbring P, Andersson G. Hypersensitivity to sound (hyperacusis): a prevalence study conducted via the internet and post: Hipersensibilidad al sonido

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- (hiperacusia): un estudio de prevalencia realizado por internet y por correo. *Int J Audiol.* 2002;41:545-54. doi: 10.3109/14992020209056075.
15. Fabijanska A, Rogowski M, Bartnik G, Skarzynski H. Epidemiology of tinnitus and hyperacusis in Poland. En: Hazell J, Eds. Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar. *The Tinnitus and Hyperacusis Centre.* 1999;569-571.
 16. Paulin J, Andersson L, Nordin S. Characteristics of hyperacusis in the general population. *Noise Health.* 2016;18:178-84. doi: 10.4103/1463-1741.189244.
 17. Hall A, Humphriss R, Baguley D, Parker M, Steer C. Prevalence and risk factors for reduced sound tolerance (hyperacusis) in children. *Int J Audiol.* 2016;55:135-41. doi: 10.3109/14992027.2015.1092055.
 18. Coelho C, Sanchez T, Tyler R. Hyperacusis, sound annoyance, and loudness hypersensitivity in children. *Prog Brain Res.* 2007;166:169-78. doi: 10.1016/S0079-6123(07)66015-4.
 19. Rosing SN, Schmidt JH, Wedderkopp N, Baguley DM. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6:1-20. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010596.
 20. Jastreboff P, Jastreboff M. Tinnitus retraining therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol.* 2000;11:162-77.
 21. Aazh H, Moore BCJ, Lammaing K, Cropley M. Tinnitus and hyperacusis therapy in a UK National Health Service audiology department: Patients' evaluations of the effectiveness of treatments. *Int J Audiol.* 2016;55:514-522. doi: 10.1080/14992027.2016.1178400.
 22. Aazh H, Moore BCJ. Factors associated with depression in patients with tinnitus and hyperacusis. *Am J Audiol.* 2017;26:562-9. doi: 10.1044/2017_AJA-17-0008.
 23. Jüris L, Andersson G, Larsen HC, Ekselius L. Cognitive behaviour therapy for hyperacusis: A randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2014;54:30-37. doi: 10.1016/j.brat.2014.01.001.
 24. Katzenell U, Segal S. Hyperacusis: Review and Clinical Guidelines. *Otol Neurotol.* 2001;22:321-327. doi: 10.1097/00129492-200105000-00009.
 25. Pienkowski M, Tyler R, Rojas E, et al. A Review of Hyperacusis and Future Directions: Part II. Measurement, Mechanisms, and Treatment. *Am J Audiol.* 2014;23:420-36. doi: 10.1044/2014_AJA-13-0037.
 26. Danesh A, Lang D, Kaf W, Andreassen W, Scott J, Eshraghi A. Tinnitus and hyperacusis in autism spectrum disorders with emphasis on high functioning individuals diagnosed with Asperger's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:1683-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.07.024.
 27. Gomes E, Rotta N, Pedroso F, Sleifer P, Danesi M. Auditory hypersensitivity in children and teenagers with autistic spectrum disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62:797-801. doi: 10.1590/s0004-282x2004000500011.
 28. Stiegler LN, Davis R. Understanding sound sensitivity in individuals with autism spectrum disorders. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2010;25:67-75. doi: 10.1177/1088357610364530.
 29. Knipper M, Van Dijk P, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U. Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog Neurobiol.* 2013;111:17-33. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.08.002.
 30. Attias J, Zwecher-Lazar I, Nageris B, Keren O, Groswasser Z. Dysfunction of the auditory efferent system in patients with traumatic brain injuries with tinnitus and hyperacusis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2005;16:117-26. doi: 10.1515/jbcpp.2005.16.2-3.117.
 31. Shargorodsky J, Curhan G, Farwell W. Prevalence and Characteristics of Tinnitus among US Adults. *Am J Med.* 2010;123:711-718. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.015.
 32. Galazyuk A, Wenstrup J, Hamid M. Tinnitus and underlying brain mechanisms. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;20:409-415. doi: 10.1097/moo.0b013e3283577b81.
 33. Cederroth C, Lugo A, Edvall N, Lazar A, et al. Association between Hyperacusis and Tinnitus. *J Clin Med.* 2020;9:1-13. doi: 10.3390/jcm9082412.
 34. Guimarães A, Carvalho G, Voltolini M, et al. Study of the relationship between the degree of tinnitus annoyance and the presence of hyperacusis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:24-28. doi: 10.5935/1808-8694.20140007.
 35. Baguley DM, Hoare DJ. Hyperacusis: major research questions. *HNO.* 2018;66:358-63. doi: 10.1007/s00106-017-0464-3.
 36. Möhrle D, Hofmeier B, Amend M, et al. Enhanced Central Neural Gain Compensates Acoustic Trauma-induced Cochlear Impairment, but Unlikely Correlates with Tinnitus and Hyperacusis. *Neuroscience.* 2019;407:146-69. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.12.038.
 37. Nelson J, Chen K. The relationship of tinnitus, hyperacusis, and hearing loss. *Ear Nose Throat J.* 2004; 83:472-476. doi: 10.1177/014556130408300713.
 38. Rüttiger L, Singer W, Panford-Walsh R, et al. The Reduced Cochlear Output and the Failure to Adapt the Central Auditory Response Causes Tinnitus in Noise Exposed Rats. *PLoS ONE.* 2013;8:1-11. doi:10.1371/journal.pone.0057247.
 39. Zeng F. An active loudness model suggesting tinnitus as increased central noise and hyperacusis as increased nonlinear gain. *Hear Res.* 2013;295:172-179. doi: 10.1016/j.heares.2012.05.009.

40. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Guidelines and Guidance. *PLoS Med.* 2009;6:1-7. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
41. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. Guidelines and Guidance. *BMJ.* 2009;6:1-28. doi: 10.1136/bmj.b2700.
42. Boucher O, Turgeon C, Champoux S, et al. Hyperacusis following unilateral damage to the insular cortex: A three-case report. *Brain Research.* 2015;1606:102-112. doi: 10.1016/j.brainres.2015.02.030.
43. Sun W, Deng A, Jayaram A, Gibson B. Noise exposure enhances auditory cortex responses related to hyperacusis behavior. *Brain Res.* 2012;1485:108-16. doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.008.
44. Radziwon K, Auerbach B, Ding D, Liu X, Chen G, Salvi R. Noise-Induced loudness recruitment and hyperacusis: Insufficient central gain in auditory cortex and amygdala. *Neuroscience.* 2019;422:212-27. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.09.010.
45. Sheppard A, Chen G, Manohar S, et al. Prolonged Low Level Noise Induced Plasticity in the Peripheral and Central Auditory System of Rats. *Neuroscience.* 2017;359:159-71. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.07.005.
46. Auerbach B, Radziwon K, Salvi R. Testing the central gain model: Loudness growth correlates with central auditory gain enhancement in a rodent model of hyperacusis. *Neuroscience.* 2018;407:93-107. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.09.036.
47. Heeringa A, Van Dijk P. The immediate effects of acoustic trauma on excitation and inhibition in the inferior colliculus: A Wiener-kernel analysis. *Hear Res.* 2015;331:47-56. doi: 10.1016/j.heares.2015.10.007.
48. Yanagawa Y, Takasu K, Osanai H, Tateno T. Salicylate-induced frequency-map reorganization in four subfields of the mouse auditory cortex. *Hear Res.* 2017;351:98-115. doi: 10.1016/j.heares.2017.06.003.
49. Jiang C, Luo B, Manohar S, Chen G, Salvi R. Plastic changes along auditory pathway during salicylate-induced ototoxicity: Hyperactivity and CF shifts. *Hear Res.* 2016; 347:28-40. doi: 10.1016/j.heares.2016.10.021.
50. Lu J, Lobarinas E, Deng A, et al. GABAergic neural activity involved in salicylate-induced auditory cortex gain enhancement. *Neuroscience.* 2011;189:187-98. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.04.073.
51. Duron J, Monconduit L, Avan P. Auditory Brainstem Changes in Timing may Underlie Hyperacusis in a Salicylate-induced Acute Rat Model. *Neuroscience.* 2019;426:129-40. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.038.
52. Wong E, Radziwon K, Chen G, et al. Functional magnetic resonance imaging of enhanced central auditory gain and electrophysiological correlates in a behavioral model of hyperacusis. *Hear Res.* 2020;389:1-11. doi: 10.1016/j.heares.2020.107908.
53. Gu J, Halpin C, Nam E, Levine R, Melcher J. Tinnitus, Diminished Sound-Level Tolerance, and Elevated Auditory Activity in Humans With Clinically Normal Hearing Sensitivity. *J Neurophysiol.* 2010;104:3361-3370. doi: 10.1152/jn.00226.2010.
54. Yang G, Lobarinas E, Zhang L, et al. Salicylate induced tinnitus: behavioral measures and neural activity in auditory cortex of awake rats. *Hear Res.* 2007;226:244-53. doi: 10.1016/j.heares.2006.06.013.