





SERVICIOS  
DE SALUD

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA

**Correlación Entre Cociente Albúmina-Creatinina en Orina y Grado de Hipoacusia Neurosensorial en Pacientes Diabéticos**

ALUMNO

**Rogelio Luna Garza**

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Francisco Javier Valadez Castillo

ASESORES

M. en C. Marco Ulises Martínez Martínez

M. en C. Jesús Martín Sánchez Aguilar

M. en C. Román Sánchez Balderas

Dr. Alejandro Chevaile Ramos

Dr. Javier Dibildox Martínez

Junio 2017



|  |   |   |
|--|---|---|
| DIRECTOR DE TESIS  |   |   |
| M. en C. Francisco Javier Valadez Castillo   |   |   |
| ASESORES   |   |   |
| M. en C. Marco Ulises Martínez Martínez  |   |   |
| M. en C. Jesús Martín Sánchez Aguilar  |   |   |
| M. en C. Román Sánchez Balderas  |   |   |
| Dr. Alejandro Chevaile Ramos   |   |   |
| Dr. Javier Dibildox Martínez   |   |   |
| SINODALES  |   |   |
| D. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno  |   |   |
| D. en C. Antonio Augusto Gordillo Moscoso  |   |   |
| Dra. María Fernández Olvera  |   |   |
| Dr. Rubén Ramos Alcocer  |   |   |
| <b>M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal</b><br>Jefa de Investigación y Posgrado Clínico de<br>la Facultad de Medicina |   | <b>D. en C. Antonio Augusto<br/>         Gordillo Moscoso</b><br>Coordinador de la Maestría en<br>Ciencias en Investigación Clínica |
|  | <b>Dr. Alejandro Javier Zermeño Guerra</b><br>Director de la Facultad de Medicina |   |



## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue correlacionar el coeficiente albúmina creatinina en orina de pacientes diabéticos con el grado de hipoacusia neurosensorial registrada por audiometría tonal.

**Sujetos y métodos:** Estudio transversal y analítico en donde se realizó audiometría tonal a pacientes diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2, entre 18 y 65 años de edad. Además, se midió el coeficiente albúmina-creatinina en orina de los pacientes en orina de una sola micción.

**Análisis:** Los datos fueron analizados utilizando Rho de Spearman

**Resultados:** De los 66 pacientes incluidos 37(56%) son mujeres; además del total de pacientes se incluyeron 2 (3%) con DM tipo1. La La correlación entre el coeficiente albúmina creatinina en orina y la audición en frecuencias del habla fue de 0.35 (0.12- 0.55), valor de  $p= 0.006$ , y la correlación entre dicho coeficiente y la audición en frecuencias agudas fue de 0.51 (0.30- 0.66), valor de  $p< 0.0001$ .

**Conclusión:** Los resultados sugieren que existe correlación positiva entre la audición en frecuencias agudas y el cociente albúmina-creatinina en orina, no encontrando correlación con la audición en frecuencias del habla.

## ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>                 | <b>4</b>  |
| <b>LISTA DE TABLAS .....</b>                  | <b>5</b>  |
| <b>LISTA DE GRÁFICAS .....</b>                | <b>6</b>  |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>            | <b>7</b>  |
| <b>LISTA DE DEFINICIONES .....</b>            | <b>8</b>  |
| <b>1. ANTECEDENTES .....</b>                  | <b>9</b>  |
| <b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>                  | <b>15</b> |
| <b>3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>     | <b>16</b> |
| <b>4. HIPÓTESIS.....</b>                      | <b>16</b> |
| <b>5. OBJETIVOS .....</b>                     | <b>16</b> |
| <b>5.1 OBJETIVO GENERAL.....</b>              | <b>16</b> |
| <b>5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>         | <b>16</b> |
| <b>5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>         | <b>16</b> |
| <b>6. SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS .....</b> | <b>17</b> |
| <b>6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>           | <b>17</b> |
| <b>6.2 LUGAR DE ESTUDIO.....</b>              | <b>17</b> |
| <b>6.3 UNIVERSO DE ESTUDIO.....</b>           | <b>17</b> |
| <b>6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>        | <b>17</b> |
| Criterios de inclusión.....                   | 17        |
| Criterios de exclusión .....                  | 18        |
| Criterios de eliminación .....                | 18        |
| <b>6.5 TÉCNICA DE MUESTREO .....</b>          | <b>18</b> |
| <b>6.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>     | <b>19</b> |
| <b>7. TAMAÑO DE MUESTRA .....</b>             | <b>19</b> |
| <b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>          | <b>20</b> |
| <b>9. PLAN DE TRABAJO.....</b>                | <b>21</b> |
| <b>10. CRONOGRAMA.....</b>                    | <b>22</b> |
| <b>11. FACTIBILIDAD DE ESTUDIO .....</b>      | <b>23</b> |
| <b>12. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>              | <b>23</b> |
| <b>13. RESULTADOS.....</b>                    | <b>24</b> |
| <b>14. DISCUSIÓN .....</b>                    | <b>33</b> |
| <b>15. CONCLUSIÓN .....</b>                   | <b>34</b> |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                     | <b>35</b> |
| <b>ANEXO 1.....</b>                           | <b>39</b> |
| <b>ANEXO 2.....</b>                           | <b>41</b> |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| <b>ANEXO 3.....</b>  | <b>43</b> |
| <b>ANEXO 4.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>ANEXO 5.....</b>  | <b>48</b> |
| <b>ANEXO 6.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>ANEXO 7.....</b>  | <b>51</b> |
| <b>ANEXO 8.....</b>  | <b>52</b> |
| <b>ANEXO 9.....</b>  | <b>54</b> |
| <b>ANEXO 10.....</b> | <b>55</b> |
| <b>ANEXO 11.....</b> | <b>56</b> |
| <b>ANEXO 12.....</b> | <b>57</b> |
| <b>ANEXO 13.....</b> | <b>58</b> |
| <b>ANEXO 14.....</b> | <b>61</b> |
| <b>ANEXO 15.....</b> | <b>64</b> |
| <b>ANEXO 16.....</b> | <b>68</b> |
| <b>ANEXO 17.....</b> | <b>76</b> |



**LISTA DE FIGURAS**

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. (Hipoacusia conductiva) ..... | 44 |
| Figura 2. (Hipoacusia sensorial) .....  | 44 |
| Figura 3. (Hipoacusia mixta) .....      | 45 |

**LISTA DE TABLAS**

|   |    |
|---|----|
| Tabla 1. (Características basales de pacientes) ..... | 27 |
|---|----|

**LISTA DE GRÁFICAS**

|  |    |
|--|----|
| Gráfica 1. (Correlación entre CACrO y audición en frecuencias del habla) .....                           | 27 |
| Gráfica 2. (Correlación entre CACrO y audición en frecuencias agudas) .....                              | 28 |
| Gráfica 3. (Correlación entre TGFe y audición en frecuencias del habla) .....                            | 28 |
| Gráfica 4. (Correlación entre TGFe y audición en frecuencias agudas) .....                               | 29 |
| Gráfica 5. (Correlación entre tiempo de diagnóstico de diabetes y audición en frecuencias del habla) ... | 29 |
| Gráfica 6. (Correlación entre tiempo de diagnóstico de diabetes y audición en frecuencias agudas) .....  | 30 |
| Gráfica 7. (Comparación de audición en frecuencias del habla y agudas con nivel de HbA1C) .....          | 30 |
| Gráfica 8. (Número de pacientes en cada estadio de nefropatía diabética) .....                           | 31 |
| Gráfica 9. (Audición en frecuencias del habla por estadio) .....   | 31 |
| Gráfica 10. (Audición en frecuencias agudas por estadio) .....   | 32 |

**LISTA DE ABREVIATURAS**

| <b>Abreviatura</b> | <b>Significado</b>                       |
|--------------------|--|
| DM2                | Diabetes Mellitus tipo 2                 |
| NPD                | Nefropatía diabética                     |
| CACrO              | Coeficiente albúmina/Creatinina en orina |
| OMS                | Organización mundial de Salud            |
| NYHA               | New York Heart Association               |
| TFGe               | Tasa de filtración glomerular estimada   |
| dB                 | Decibeles                                |
| Hz                 | Hertz                                    |

## LISTA DE DEFINICIONES

|                    |  |
|--------------------|--|
| Trauma acústico:   | Lesión en oído interno producida por ruidos intensos. Generalmente se necesitan más de 90 decibeles para producir un trauma. Puede ser agudo (Es el ocasionado por un sonido de gran intensidad que actúa durante un tiempo limitado) o crónico (Es producido por la exposición prolongada al ruido)<br><br>En la audiometría se visualiza caída de más de 20 decibeles en la frecuencia de 4000Hz |
| Hipoacusia súbita: | Pérdida auditiva neurosensorial de al menos 30 dB en 3 o más frecuencias consecutivas en un período menor a 3 días   |
| Vía aérea:         | Estudia la conducción del sonido estimulando la membrana timpánica, cadena osicular y el órgano de Corti.  |
| Vía ósea:          | Por medio de un vibrador óseo (colocado en la apófisis mastoides) estudia la conducción del sonido estimulando directamente el oído interno por el fenómeno de vibración de líquido y hueso circulante al órgano de Corti  |

## 1. ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica degenerativa. La OMS estima que la prevalencia global de diabetes es del 9% de adultos mayores de 18 años.<sup>1</sup> En México el 9.17% de adultos mayores de 20 años la padece.<sup>2</sup>

Las complicaciones crónicas de la DM pueden afectar muchos órganos y son las responsables de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Las complicaciones crónicas pueden dividirse en vasculares y no vasculares. Las complicaciones vasculares se subdividen en microangiopatía (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macroangiopatía (cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular). Las complicaciones no vasculares son gastroparesia, disfunción sexual y afecciones de la piel.<sup>3</sup>

La nefropatía diabética (NPD)<sup>4</sup>, afecta a aproximadamente el 40% de los diabéticos tipo 1 y tipo 2<sup>5</sup>. Es la principal causa de insuficiencia renal crónica y se asocia con mayor mortalidad cardiovascular. Es más frecuente en afroamericanos, asiáticos, hispanos y nativos americanos.<sup>5</sup>

El diagnóstico de NPD se realiza mediante la estimación del cociente albúmina-creatinina en orina (CACrO), debido a que la medición aislada de albuminuria no es precisa.<sup>6</sup>

La albuminuria, además, es útil para predecir pronóstico y respuesta a tratamiento, también es un marcador de riesgo cardiovascular<sup>5</sup>. En pacientes diabéticos se recomienda realizar medición de CACrO al momento del diagnóstico de enfermedad y posteriormente hacer revisiones al menos una vez al año<sup>6</sup>.

El valor normal de CACrO debe ser < 30mg/g. Las guías de Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) recomiendan clasificar la albuminuria como:

A1 (normal o elevación leve: CACrO<30mg/g), A2(elevación moderada: CACrO 30-300mg/g) y A3(elevación severa: CACrO>300mg/g).<sup>7</sup>

El valor de CACrO es utilizado para clasificar la NPD en los siguientes estadios:<sup>8</sup>

- Estadio I (pre-nefropatía): CACrO <30mg/g
- Estadio II (Nefropatía incipiente): CACrO 30-299 mg/g
- Estadio III (Nefropatía evidente): CACrO ≥300 mg/g
- Estadio IV (Falla Renal): Cualquier valor de CACrO pero con TFGe <30ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Estadio V (Diálisis): Pacientes con terapia de diálisis

### ***Cambios histológicos a nivel de la cóclea en pacientes diabéticos***

Existen cambios vasculares a nivel de la cóclea en pacientes diabéticos, estos se deben al transporte de glucosa a la estría vascular a través transportadores GLUT1, localizados en las células marginales, células basales y células endoteliales de los capilares.

El hallazgo más común en modelos animales y humanos diabéticos tanto jóvenes como de edad avanzada es el engrosamiento de la membrana basal de los capilares de la estría vascular, membrana basilar y saco endolinfático, que se debe a la producción de colágena tipo IV.

En algunos estudios se ha observado atrofia de la estría vascular, sin embargo, se piensa que es consecuencia del daño vascular producido por el estrechamiento del lumen de los capilares, posiblemente esta atrofia sea un dato tardío en los diabéticos.<sup>9</sup>

Los cambios a nivel de la estría vascular son comunes, sin embargo, el daño a las neuronas del ganglio espiral no es constante, esto probablemente se deba a la duración de enfermedad y a la presencia de otras enfermedades concomitantes. A nivel del órgano de Corti existe mayor daño a las células ciliadas externas que a las células ciliadas internas.<sup>9</sup>

### ***Alteraciones auditivas en el diabético***

Se han realizado estudios para demostrar la asociación que existe entre diabetes mellitus e hipoacusia neurosensorial. En un meta-análisis, donde se incluyeron 13 estudios transversales con 20,194 pacientes, de los cuales 7377 padecían diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, se observó que existe 2.15 veces más riesgo de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos que en pacientes no diabéticos independientemente de la edad. [OR 2.15 (IC 95% 1.72-2.68)].<sup>10</sup>

Como ocurre con el daño renal en diabetes, se piensa que la hipoacusia neurosensorial en este padecimiento es el resultado de daño microvascular a nivel de los vasos sanguíneos que se encuentran en la estría vascular<sup>11</sup>. Para apoyar esta teoría Dalton DS, et al, realizó un estudio donde observó que pacientes diabéticos con nefropatía presentan mayor riesgo de hipoacusia que aquellos pacientes diabéticos sin nefropatía (OR 2.28, IC95% 1.04-5.00).<sup>12</sup> Además Axelsson y Ferrer et al encontraron esta misma relación.<sup>13-15</sup>

Kathleen E, et al. examinó la asociación entre hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos y la albuminuria. Se incluyeron 536 pacientes diabéticos entre 20 a 69 años. En este estudio se observó que los pacientes diabéticos con albuminuria presentaban hipoacusia en frecuencias medias (500, 1000 y 2000 Hz) y también en frecuencia de tonos altos (3000, 4000, 6000 y 8000 Hz), sin embargo, solo fue estadísticamente significativo en hipoacusia en frecuencias de tonos medias.<sup>16</sup>

Tanto en el estudio realizado por Kathleen E, et al y Dalton DS, et al. no se encontró relación entre descontrol de diabetes (hemoglobina glucosilada  $\geq 7\%$ ) e hipoacusia neurosensorial.<sup>12,16</sup> Sin embargo en un estudio realizado por Srinivas et al reportó asociación entre hipoacusia neurosensorial y hemoglobina glucosilada mayor a 8%.<sup>17</sup>



## AUDIOMETRÍA TONAL

La audiometría tonal es el examen más utilizado para evaluar la audición, los resultados se registran en una gráfica llamada audiograma <sup>18</sup>. El audiograma está conformado por dos ejes. En el eje horizontal se representa la frecuencia de tono 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 y 8000 Hz. Estas frecuencias están dispuestas en orden creciente de izquierda a derecha. En la audiometría se consideran frecuencias graves los tonos entre 125 y 250Hz; frecuencias medias (frecuencias del habla) entre 500, 1000 y 2000HZ; frecuencias agudas entre 4000 y 8000 Hz. El eje vertical corresponde a la intensidad del sonido y comienza en -5dB en su parte superior hasta 110 dB, en progresión aritmética de +5 dB <sup>18,19</sup>. Esta representación del audiograma fue recomendada por la asociación americana para el habla, lenguaje y audición en 1974 y adoptada por la American National Standards Institute (ANSI S3.21-1978). <sup>20</sup>

En la audiometría, los tonos puros son enviados a través de audífonos (vía aérea) y un vibrador óseo (vía ósea) que se coloca sobre la apófisis mastoides para determinar el umbral auditivo en cada frecuencia (125 a 8000Hz). <sup>20,21</sup>

El umbral auditivo es la intensidad más baja del tono que percibe el paciente para cada frecuencia en varias repeticiones y que es detectada al menos 50% de las veces. <sup>20,21</sup> Los umbrales auditivos que resultan entre 0 y 20 dB son considerados normales, en tanto que por arriba de ellos existen varios grados de pérdida auditiva. <sup>20,21,22</sup> Los umbrales auditivos de tonos por vía aérea pueden dar información acerca de la severidad de la pérdida auditiva y cuando se complementa con los umbrales auditivos de la vía ósea puede determinarse el tipo de la hipoacusia. <sup>20,21</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA HIPOACUSIA

### Clasificación por pérdida auditiva

Los grados de hipoacusia se clasifican de la siguiente forma <sup>22</sup>:

1. Hipoacusia superficial, audiograma entre 21 y 40dB.
2. Hipoacusia moderada, audiograma entre 41 y 70dB.
3. Hipoacusia severa, audiograma entre 71 y 95dB.
4. Hipoacusia profunda, audiograma más de 95 dB.

### **Clasificación por vía aérea y ósea**

#### *Hipoacusia conductiva:*

Los umbrales auditivos en la vía aérea son anormales en tanto que los umbrales de la vía ósea son normales. Los umbrales de conducción aérea están elevados en más de 10dB, en relación a los umbrales de una conducción ósea normal (fenómeno conocido como gap o brecha), en al menos 2 frecuencias.<sup>23</sup> (Figura 1, ANEXO 4)

#### *Hipoacusia neurosensorial:*

Cuando los umbrales de conducción tanto aérea como ósea indican la misma pérdida de audición.<sup>23</sup> (Figura 2, ANEXO 4)

#### *Hipoacusia mixta:*

Cuando los umbrales de audición de la vía aérea y ósea son anormales, además los umbrales de la vía aérea son más elevados que los umbrales de una vía ósea.<sup>23</sup> (Figura 3, ANEXO 4)

### **HIPOACUSIA Y CALIDAD DE VIDA**

Los pacientes con hipoacusia conductiva o neurosensorial pierden la capacidad para comunicarse y genera en los pacientes afectados, sensación de soledad, aislamiento y frustración.<sup>24</sup>

En un meta-análisis se examinó la evidencia relacionada con el uso de auxiliares auditivos para mejorar la calidad de vida de adultos con hipoacusia neurosensorial. De 171 estudios solo dieciséis cumplieron los criterios para el análisis. En este meta-

análisis se concluyó que el utilizar auxiliares auditivos mejoran la calidad de vida de los adultos, reduciendo los efectos psicológicos, sociales y emocionales de la hipoacusia neurosensorial.<sup>25</sup>

## 2. JUSTIFICACIÓN

La hipoacusia neurosensorial es más frecuente en los diabéticos, afecta las interacciones sociales del paciente, disminuye su calidad de vida y productividad. La causa es desconocida, algunos autores proponen dentro de su fisiopatología a la microangiopatía a nivel de la cóclea. La nefropatía diabética tiene su origen en la microangiopatía que se presenta en los pacientes diabéticos, como resultado del descontrol metabólico, el tiempo de evolución de la enfermedad y probablemente de factores genéticos.

Es conveniente por lo tanto investigar, si existe una relación positiva entre el coeficiente albúmina-creatinina en orina y el grado de hipoacusia neurosensorial, con el objeto de identificar tempranamente a los pacientes afectados y tratarlos para mejorar su calidad de vida.

Aunque existen estudios que demuestran que los pacientes diabéticos con nefropatía presentan mayor riesgo de hipoacusia neurosensorial que aquellos pacientes diabéticos sin nefropatía, no se ha reportado en la literatura si existe correlación directa.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe correlación entre el cociente albúmina-creatinina en orina y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos?

### **4. HIPÓTESIS**

Existe correlación positiva entre el cociente albúmina-creatinina en orina y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar el cociente albúmina-creatinina en orina y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos

#### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Evaluar la audición a través de audiometría tonal en pacientes diabéticos.
2. Evaluar cociente albúmina-creatinina en orina en pacientes diabéticos.
3. Evaluar la relación que existe entre el cociente albúmina-creatinina en orina y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos.

#### **5.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Evaluar la relación que existe entre la tasa de filtración glomerular y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos.
2. Evaluar la relación que existe entre el tiempo de diagnóstico de diabetes y el grado de hipoacusia neurosensorial en pacientes diabéticos.
3. Evaluar la audición entre pacientes diabéticos con hemoglobina glucosilada menor a 7% y pacientes diabéticos con hemoglobina glucosilada mayor o igual a 7%
4. Evaluar la audición en los diferentes estadios de nefropatía diabética.

5. Realizar un modelo para predecir audición en frecuencias del habla y frecuencias agudas basado en cociente albúmina-creatinina en orina, tasa de filtración glomerular estimada, edad, tiempo de diagnóstico de diabetes, presión arterial media y realización o no de hemodiálisis

## **6. SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS**

### **6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal, analítico

### **6.2 LUGAR DE ESTUDIO**

Servicio de Otorrinolaringología, Medicina Interna y Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, en San Luis Potosí S.L.P. México.

Servicio de Otorrinolaringología y Medicina Interna del Hospital del Niño y la Mujer “Alberto López Hermosa”, en San Luis Potosí S.L.P. México.

### **6.3 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes adultos diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Medicina Interna y Nefrología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Pacientes diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 que acuden al servicio de Medicina Interna del Hospital del Niño y la Mujer “Alberto López Hermosa”.

### **6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2
- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años
- Ambos sexos
- Pacientes que otorguen consentimiento informado por escrito

**Criterios de exclusión**

- Pacientes con otitis media aguda o crónica
- Pacientes que a la otoscopia se visualice perforación de membrana timpánica
- Pacientes con antecedente de trauma acústico agudo o crónico
- Antecedentes de uso de medicamentos ototóxicos. (que produzcan hipoacusia neurosensorial de forma irreversible). (ANEXO 5)
- Diagnóstico previo de hipoacusia súbita o algún otro tipo de cortipatía como enfermedad de Menière, hipoacusia congénita.
- Tabaquismo (10 o más cajetillas de cigarro por año)
- Pacientes diabéticos con nefropatía por otra causa
- Infección de vías urinarias
- Pacientes con insuficiencia cardiaca (NYHA II a IV) (ANEXO 7)
- Fiebre 24 horas previas al estudio

**Criterios de eliminación**

- Pacientes que en la audiometría presenten hipoacusia de tipo conductivo o mixto
- Pacientes que en la audiometría se observe caída de más de 20 dB en la frecuencia 4000Hz.
- Examen general de orina con nitritos, 5 o más leucocitos por campo

**6.5 TÉCNICA DE MUESTREO**

Muestreo no probabilístico por conveniencia

## 6.6 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

| Código       | Nombre                                 | Significado  | Escala de medición | Valor o unidad |
|--------------|--|--|--------------------|----------------|
| <b>AUD</b>   | Audición                               | Promedio de umbral de audición realizada de 500, 1000, 2000Hz y promedio de umbral de audición en frecuencias agudas 4000 y 8000 Hz. | Continua           | Decibeles      |
| <b>CACrO</b> | Albuminuria                            | Medición de cociente Albúmina - Creatinina en orina ( $\geq 30$ mg/g)  | Continua           | mg/g           |
| <b>TFGe</b>  | Tasa de filtración glomerular estimada | Depuración Cr=<br>(140-edad) x Peso(kg) ÷<br>72 x Cr en plasma(mg/dl)<br>si es mujer el resultado se multiplica por 0.85             | Continua           | mg/g           |
| <b>E</b>     | Edad                                   | Edad del paciente en años  | Continua           | Años           |
| <b>PAM</b>   | Presión arterial media                 | $(2(\text{Presión Diastólica}) + \text{Presión sistólica}) \div 3$   | Continua           | mmHg           |
| <b>TD</b>    | Tiempo de diagnóstico de DM2           | Tiempo desde el diagnóstico de Diabetes mellitus tipo 2 hasta el día de la evaluación  | Continua           | Años           |
| <b>HD</b>    | Hemodiálisis                           | Terapia de sustitución renal   | Dicotómica         | Si<br>No       |

## 7. TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra se calculó en el programa R Studio con la función `pwr.r.test` del paquete "pwr", con una  $\alpha = 0.05$ , poder = 0.8,  $r = 0.5$ . El tamaño de muestra mínimo requerido es de 29 pacientes.



Uno de los objetivos secundarios es realizar modelo de regresión, los cuales serán:

$$\text{AUD}_{(\text{Frecuencia del habla})} = \text{CACrO} + \text{TFGe} + \text{E} + \text{TD} + \text{PAM} + \text{HD}$$

$$\text{AUD}_{(\text{Frecuencias agudas})} = \text{CACrO} + \text{TFGe} + \text{E} + \text{TD} + \text{PAM} + \text{HD}$$

Para modelo lineal se calcula por cada grado de libertad un mínimo de 10 a 20 repeticiones<sup>22,23</sup>. Se cuenta con 6 variables con 6 grados de libertad, obteniendo un mínimo de 60 a 120 repeticiones para evitar sobre-parametrización.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como porcentajes, las continuas como media o mediana de acuerdo a la distribución, las medidas de dispersión se expresan como desviación estándar o rango intercuartílico según corresponda.

Se hicieron pruebas de concordancia con el coeficiente de correlación intraclass, coeficiente de correlación de Linn, y la prueba de Bland & Altman para evaluar concordancia entre dos evaluadores para la realización de audiometrías

Se evaluó normalidad y homogeneidad de varianzas con prueba de Shapiro-Wilk y prueba de Levene respectivamente, posteriormente se evaluó la correlación existente entre la audición en frecuencias del habla y frecuencias agudas con el cociente albúmina-creatinina en orina, tasa de filtración glomerular estimada y tiempo de diagnóstico de DM por medio de la Rho de Spearman. Además, se evaluó la audición entre pacientes diabéticos con hemoglobina glucosilada menor a 7% y pacientes diabéticos con hemoglobina glucosilada mayor o igual a 7% con prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Se analizó el nivel audición en frecuencias del habla y frecuencias agudas en los diferentes estadios de nefropatía diabética con la prueba de Kruskal-Wallis.

Se realizó un modelo de regresión lineal de acuerdo con la ecuación ya descrita.

El análisis estadístico se realizó en el programa R Studio Versión 1.0.136 – © 2009-2016, Inc. para Macintosh.

## 9. PLAN DE TRABAJO

1. Se hizo pruebas de concordancia entre 2 observadores para la realización de audiometría. Se realizaron audiometrías a 20 pacientes (40 oídos) con y sin patología de oído.
2. Se hizo una invitación formal a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron referidos por el servicio de Nefrología o Medicina Interna del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”; también se hizo invitación formal a pacientes referidos por el servicio de Medicina Interna del Hospital del Niño y la mujer “Alberto López Hermosa”, los que aceptaron participar se les dio a firmar la carta de consentimiento informado. (ANEXO 8)
3. Una vez otorgado el consentimiento informado por escrito se citó al paciente al servicio de Otorrinolaringología para realización de audiometría.
4. Se solicitó los siguientes estudios de laboratorio que forman parte del control del paciente: hemoglobina glucosilada, creatinina en orina y sangre, examen general de orina, medición de albuminuria en orina matinal y CACrO. (Estos estudios se realizaron en el laboratorio del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto”).
5. En el servicio de Otorrinolaringología uno de los investigadores realizó lo siguiente:
  - a. Historia clínica, otoscopia y limpieza de oídos en caso de que fuera necesario.
  - b. Se tomó tensión arterial
  - c. Se explicaron las instrucciones para la realización de la audiometría
6. Con ayuda de un estudiante de pregrado o enfermera del servicio de otorrinolaringología se llevó al paciente al consultorio donde se realizó la audiometría; ahí el estudiante o enfermera colocó al paciente los audífonos y vibrador óseo.

7. Se realizó audiometría por médico investigador diferente al que realizó la historia clínica o médico audiólogo.
8. Se anotaron los resultados de la audiometría en hoja de recolección de datos
9. Se recabaron exámenes de laboratorio y se llenó hoja de recolección de datos (ANEXO 9)

## 10. CRONOGRAMA

| Actividades   | Marzo<br>Agosto<br>2015 | Septiembre<br>2015 | Octubre-<br>Diciembre<br>2015 | Diciembre<br>2015<br>Diciembre<br>2016 | Ene - Marzo<br>2017 |
|---|-------------------------|--------------------|-------------------------------|--|---------------------|
| Elaboración de protocolo de investigación   | x                       |                    |                               |  |                     |
| Presentación de protocolo a comité académico MCIC   |                         | x                  |                               |  |                     |
| Presentación de protocolo de investigación a comité académico y de ética del Hospital Central "IMP" |                         |                    | x                             |  |                     |
| Obtención de muestra  |                         |                    |                               | x                                      |                     |
| Análisis de resultados  |                         |                    |                               |  | x                   |
| Discusión y conclusiones  |                         |                    |                               |  | x                   |
| Entrega de Tesis  |                         |                    |                               |  | x                   |

## **11. FACTIBILIDAD DE ESTUDIO**

El servicio de Nefrología del Hospital Central “Ignacio Morones Prieto” atiende aproximadamente 250 pacientes diabéticos tipo 2 con estadios II a IV de nefropatía diabética y alrededor de 100 pacientes en terapia de diálisis.

En el periodo comprendido de Enero a Junio 2016 se atendió a 137 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital del Niño y la Mujer “Alberto López Hermosa”. Los gastos de audiometría serán cubiertos por el investigador principal.

## **12. ASPECTOS ÉTICOS**

Se obtuvo autorización del Comité de Investigación y de Ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para la realización del estudio (Número de registro 99-15). (ANEXO 10 y 11), también se obtuvo autorización del comité de ética del Hospital del Niño y la Mujer “Alberto López Hermosa” registro HNM/05-2106/041 (ANEXO 12)

Las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideran de riesgo mínimo, por lo que no transgreden las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2008 y 2012.

Se cumplió con el código de la ley general de Salud en materia de investigación para la salud, del diario oficial de la federación, específicamente: título segundo, capítulo I de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, del título noveno, capítulo único del seguimiento y observancia.

Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes a través de un documento en donde se especificó el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas que se utilizaron. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

Los autores, coautores, y colaboradores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

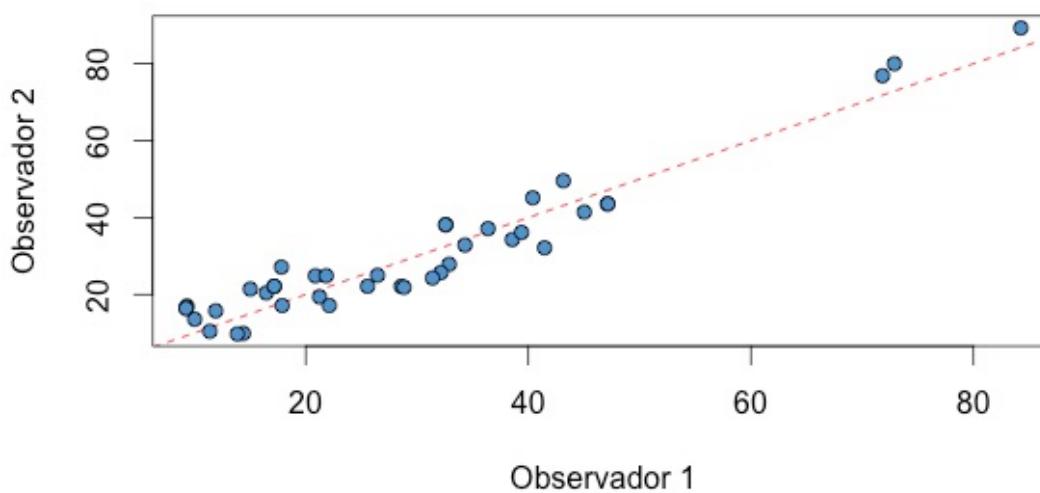
## 13. RESULTADOS

### Análisis de concordancia

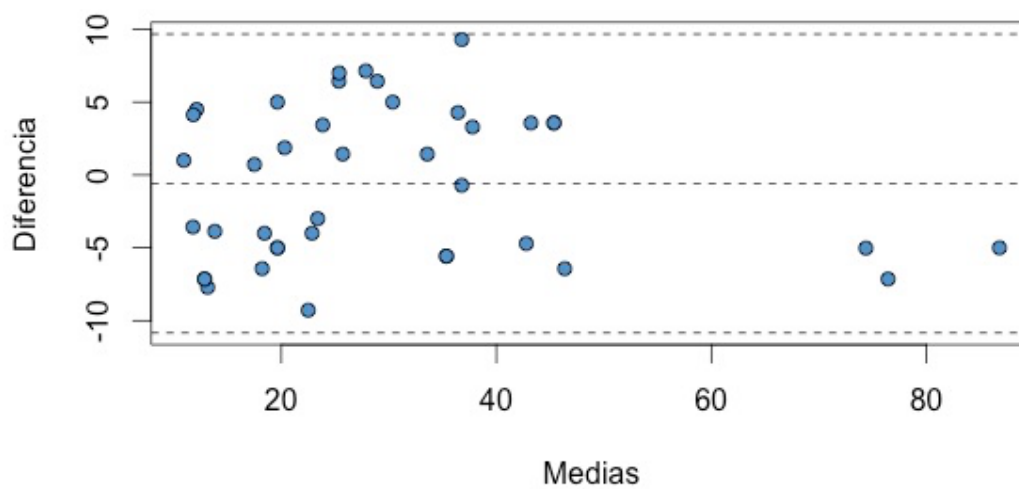
#### 1. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

a) Coeficiente de correlación intraclase: 0.96 (0.92 – 0.98)

b) Coeficiente de correlación de Linn: 0.95 (0.92 - 0.97)



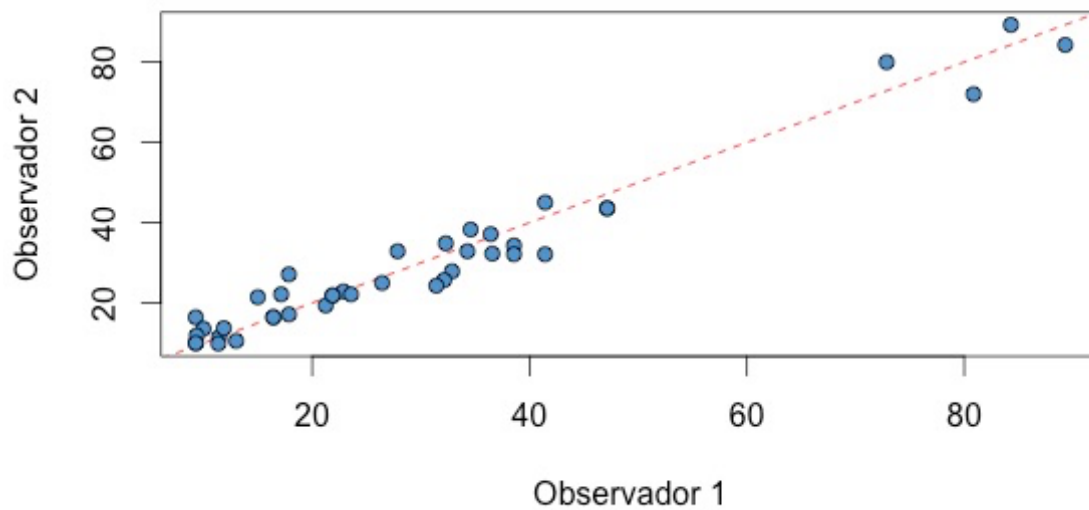
c) Análisis de Bland y Altman



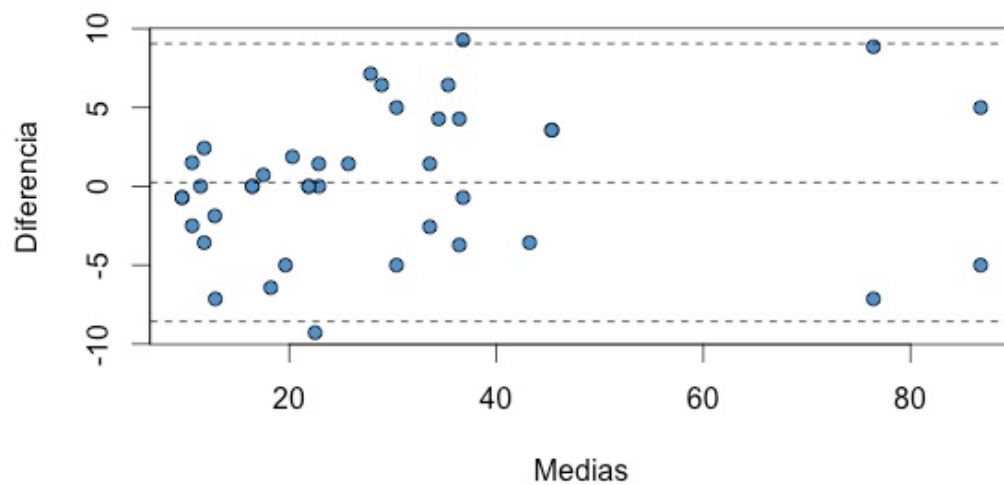
## 2. Hospital del Niño y la Mujer “Alberto López Hermosa”

a) Coeficiente de correlación intraclase: 0.98 (0.95 - 0.99)

b) Coeficiente de correlación de Linn: 0.97 (0.95 - 0.98)



c) Análisis de Bland y Altman



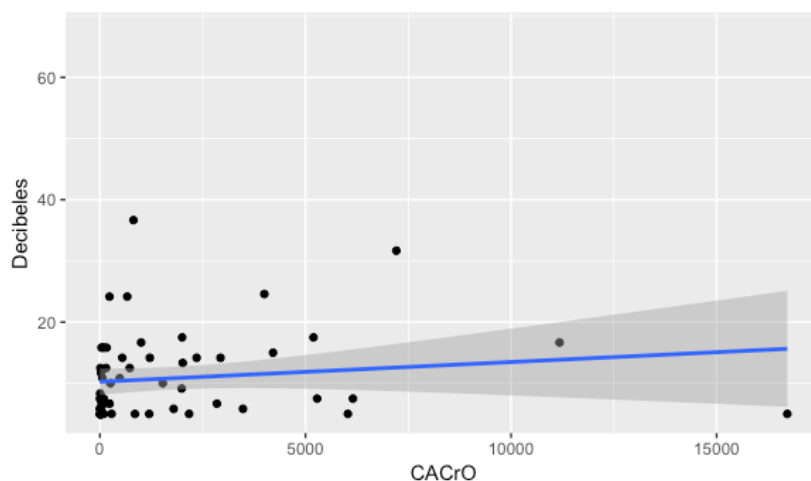
Se realizaron 77 audiometrías, se eliminaron 11 pacientes, 7 por trauma acústico, 3 por secuelas de otitis media crónica, 1 por hipoacusia súbita. De los 66 pacientes incluidos 37(56%) son mujeres; además del total de pacientes se incluyeron 2 (3%) con DM tipo1. La siguiente tabla muestra características evaluadas.

|                                   | Media  | Desviación Estándar | Mínimo | Mediana | Máximo | IQR    |
|-----------------------------------|--------|---------------------|--------|---------|--------|--------|
| Edad                              | 53.3   | 9                   | 30     | 54      | 65     | 12.2   |
| Tiempo de diagnóstico DM          | 13.6   | 6.6                 | 1      | 15      | 28     | 9      |
| Presión Arterial Media            | 99.7   | 8.6                 | 80     | 98.3    | 116.7  | 10     |
| Audición en Frecuencias del Habla | 10.7   | 7                   | 5      | 7.5     | 36.7   | 9.2    |
| Audición en Frecuencias Agudas    | 24.3   | 17.3                | 5      | 20      | 73.8   | 18.4   |
| CACrO                             | 1725.8 | 3052.1              | 0      | 271.2   | 16718  | 2025.8 |
| TFGe                              | 60.2   | 44.9                | 6.6    | 43.5    | 162.2  | 72.7   |
| Hemoglobina Glucosilada           | 8.7    | 2.5                 | 5.1    | 8       | 16.2   | 3.3    |

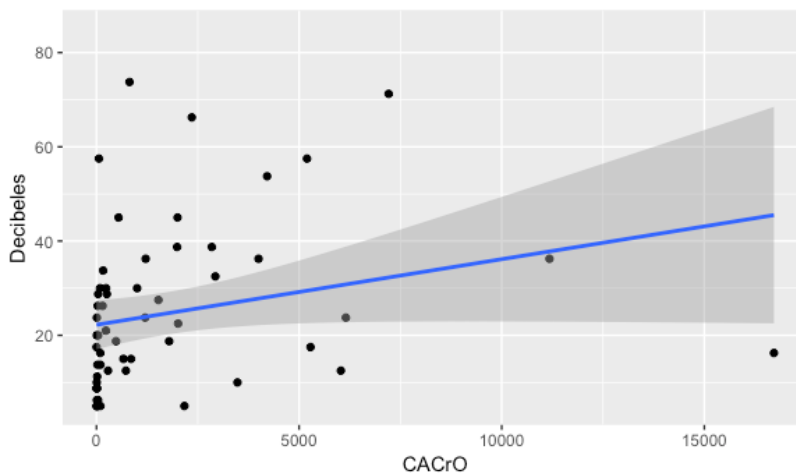
Tabla 1. Características Basales.

### Correlación entre CACrO y audición

La correlación entre CACrO y la audición en frecuencias del habla fue de 0.35 (0.12-0.55), valor de  $p= 0.006$ . (Gráfica 1). La correlación entre CACrO y la audición en frecuencias agudas fue de 0.51 (0.30- 0.66), valor de  $p=< 0.0001$ . (Gráfica 2)



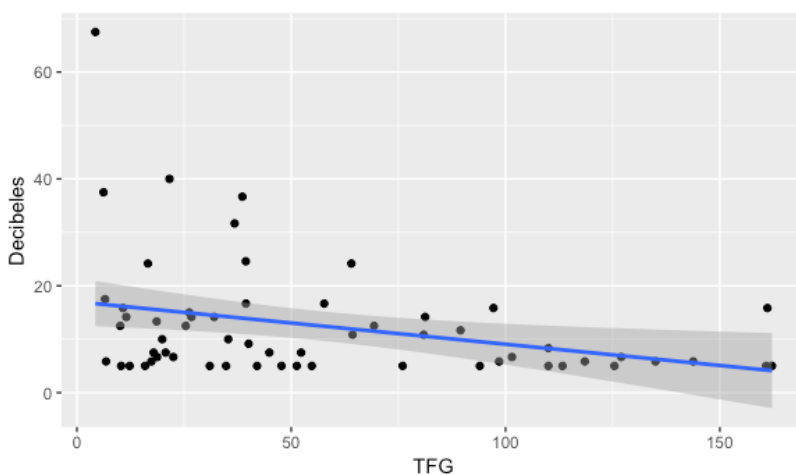
Gráfica 1. Correlación entre CACrO y audición en frecuencias del habla



**Gráfica 2.** Correlación entre CACrO y audición en frecuencias agudas

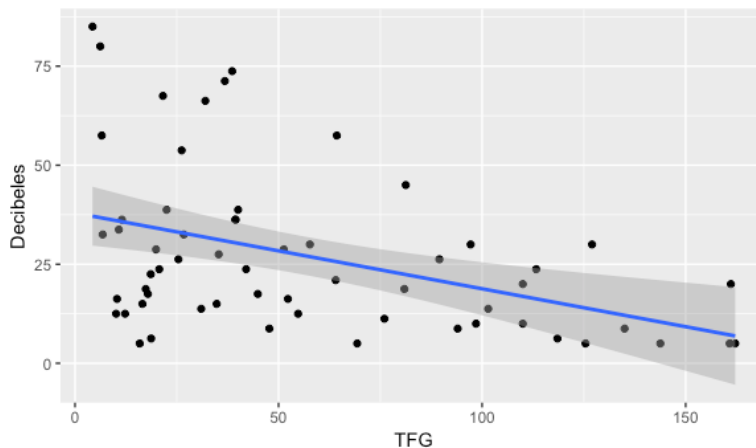
### Correlación entre TFGe y audición.

El primer objetivo secundario fue evaluar la correlación entre TFGe y audición. La correlación entre TFGe y la audición en frecuencias del habla fue de  $-0.31$  ( $-0.51$  -  $-0.07$ ), valor de  $p= 0.01$ . (Gráfica 3). La correlación entre TFGe y la audición en frecuencias agudas fue de  $-0.40$  ( $-0.59$  -  $-0.18$ ), valor de  $p=0.001$ . (Gráfica 4)



**Gráfica 3.** Correlación entre TFGe y audición en frecuencias del habla

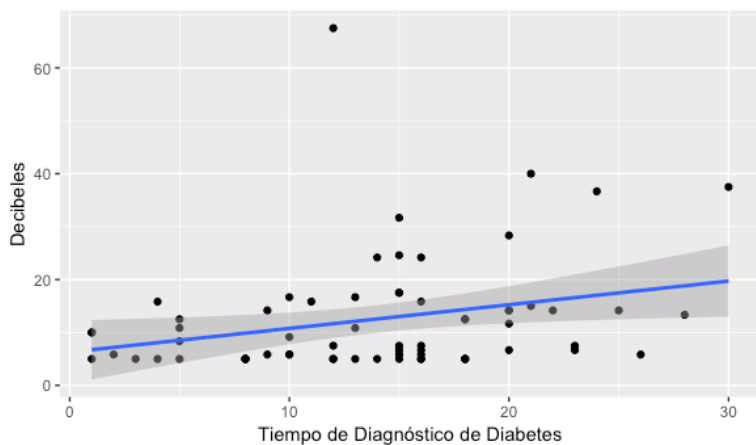




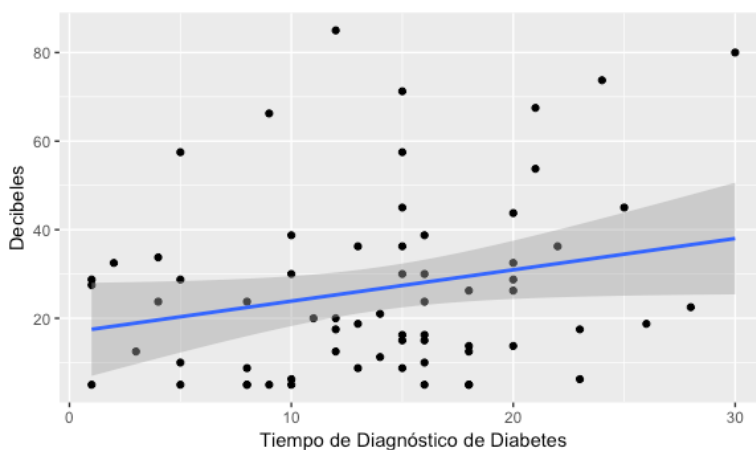
**Gráfica 4.** Correlación entre TGF e audición en frecuencias agudas

#### **Correlación entre Audición y Tiempo de Diagnóstico de DM**

La correlación entre tiempo de diagnóstico de DM y la audición en frecuencias del habla fue de 0.30 (0.07- 0.51), valor de  $p= 0.01$ . (Gráfica 5). La correlación entre tiempo de diagnóstico de y la audición en frecuencias agudas fue de 0.20 (-0.04 - 0.42), valor de  $p= 0.10$ . (Gráfica 6)



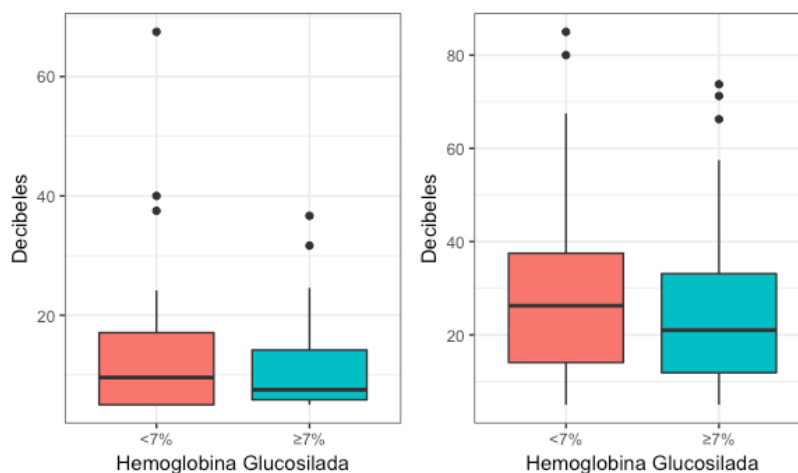
**Gráfica 5.** Correlación entre Tiempo de Diagnóstico de Diabetes y audición en frecuencias del habla



**Gráfica 6.** Correlación entre Tiempo de Diagnóstico de Diabetes y audición en frecuencias agudas

### Audición y hemoglobina glucosilada

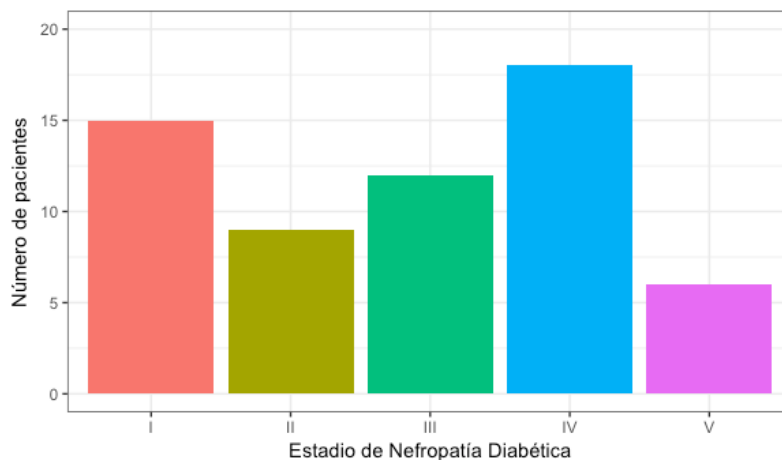
Otro de los objetivos secundarios fue evaluar la audición entre pacientes con hemoglobina glucosilada menor a 7% y pacientes con hemoglobina glucosilada mayor o igual a 7%. Al comparar las medianas del nivel de audición en frecuencias del habla entre estos dos grupos no existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.84$ ). (Gráfica 7); del mismo modo al comparar las medianas del nivel de audición en frecuencias agudas tampoco existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.36$ ). (Gráfica 7)



**Gráfica 7.** Comparación de audición en frecuencias del habla (izquierda) y frecuencias agudas (derecha) con nivel de hemoglobina glucosilada

## Audición y estadios de nefropatía diabética

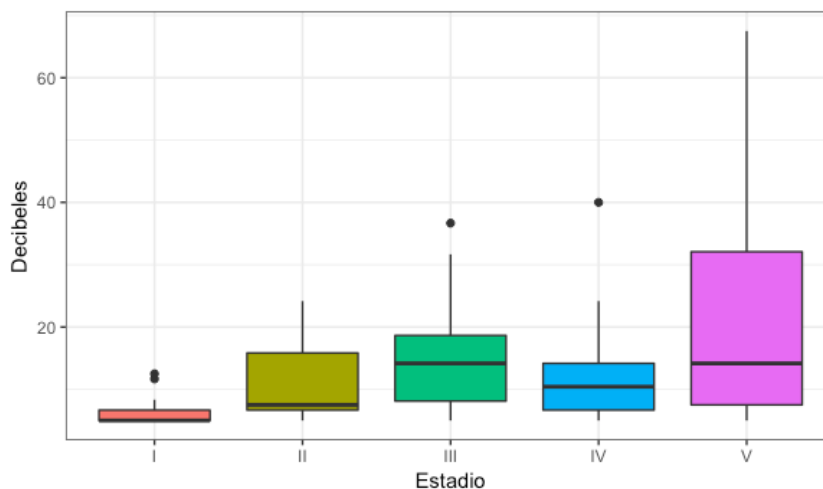
En la siguiente Gráfica se observa el número de pacientes por estadio (Gráfica 8)



**Gráfica 8.** Número de pacientes en cada estadio de nefropatía diabética.

### ***Audición en frecuencias del habla por estadios***

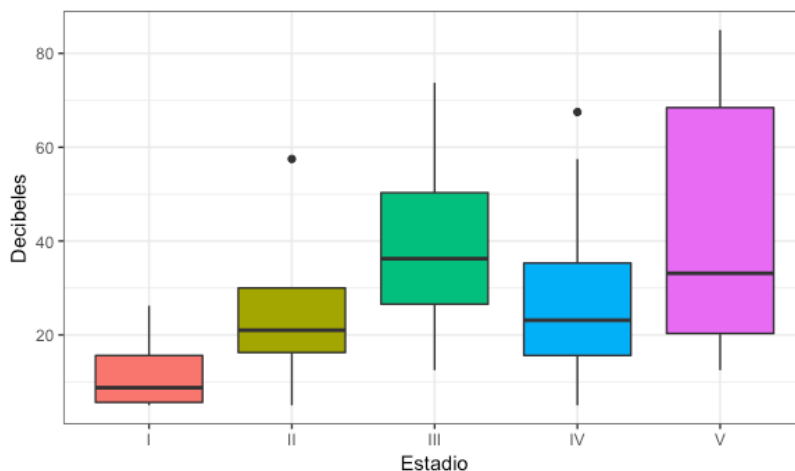
Al comparar las medianas del nivel de audición en frecuencias del habla entre los cinco estadios existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.016$ ) (Gráfica 9), sin embargo, al hacer análisis post-hoc no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los estadios.



**Gráfica 9.** Audición en frecuencias del habla en cada estadio

### ***Audición en frecuencias agudas por estadios***

Al comparar las medianas del nivel de audición en frecuencias agudas entre los cinco estadios existió diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0003$ ) (Gráfica 10). Posteriormente se hizo análisis post-hoc observando diferencia estadísticamente significativa entre los estadios I y III, también diferencia estadísticamente significativa entre los estadios I y V.



**Gráfica 10.** Audición en frecuencias agudas en cada estadio

### **Modelo de regresión**

Se realizó un modelo de regresión para predecir audición en frecuencias del habla basado en cociente albúmina-creatinina en orina, tasa de filtración glomerular estimada, edad, tiempo de diagnóstico de diabetes, presión arterial media y realización o no de hemodiálisis como modelo inicial. Se probó multicolinealidad con la función vif del paquete car en R Studio, todas las variables fueron menores a 2. Se evaluó curvilinealidad con el paquete mgcv y se incluyó como logaritmo CACrO, TFGe. Se seleccionó el mejor modelo con la función step, quedando solamente significativa el log de CACrO, edad, td. Posteriormente se incluyó como logaritmo la variable de salida (audición en frecuencias del habla) para cumplir con los requisitos de normalidad y homogeneidad de varianzas, obteniendo una  $p < 0.005$  y  $R^2$  ajustada de 0.16

Se realizó otro modelo de regresión para predecir la audición en frecuencias agudas basado en coeficiente albúmina-creatinina en orina, tasa de filtración glomerular estimada, edad, tiempo de diagnóstico de diabetes, presión arterial media y realización o no de hemodiálisis como modelo inicial. Se probó multicolinealidad con la función vif del paquete car en R Studio, todas las variables fueron menores a 2. Se evaluó curvilinealidad con el paquete mgcv y se incluyó como logaritmo CACrO, TFGe, Edad y PAM. Se seleccionó el mejor modelo con la función step, quedando solamente significativa el log de CACrO y log de edad. Posteriormente se incluyó como logaritmo la variable de salida (audición frecuencias agudas) para cumplir con los requisitos de normalidad y homogeneidad de varianzas, obteniendo una  $p < 0.0001$  y  $R^2$  ajustada de 0.33

## 14. DISCUSIÓN

Nuestro estudio exploró la posible correlación entre el coeficiente albúmina creatinina en orina y el nivel de audición en pacientes diabéticos.

Existen estudios que evalúan la audición en pacientes diabéticos con y sin nefropatía,<sup>12-16</sup> sin embargo, no se ha evaluado la correlación entre la pérdida audición y la albuminuria. En nuestro estudio no encontramos correlación entre el coeficiente albúmina creatinina en orina y la pérdida de audición en frecuencias del habla.

Nuestros datos muestran una correlación positiva entre el coeficiente albúmina creatinina y la hipoacusia en frecuencias agudas, la pérdida de la audición en estas frecuencias puede tener un impacto en la calidad de vida, al disminuir la capacidad de discriminación fonémica y por consecuencia de comprensión de las palabras en una conversación.<sup>26</sup>

Es probable que la hipoacusia generada por la microangiopatía se produzca por engrosamiento de la membrana basal de sus capilares, disminuyendo el flujo sanguíneo a la estría vascular y reduciendo la producción de endolinfa, alterando la calidad de la audición.<sup>27,28</sup>

La albuminuria es un marcador clínico de microangiopatía. Nuestros datos mostraron correlación positiva con hipoacusia en frecuencias agudas, por lo que la medición de CACrO puede ser de utilidad para identificar a pacientes afectados, estudiarlos con audiometría tonal, si se identifican alteraciones en la audición tratarlos oportunamente, así como evitar medicamentos que puedan agravar la hipoacusia.

Una fortaleza de nuestro estudio en comparación con otros estudios publicados, fue que exploramos tanto la vía ósea como aérea, en la audiometría, además, se realizaron concordancias entre los observadores.

Por otra parte, el estudio tiene como limitaciones no considerar otros posibles factores de hipoacusia neurosensorial como son; niveles sanguíneos de colesterol,

triglicéridos, uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y/o uso de bloqueadores de receptores de angiotensina, ya que estos pueden modificar los niveles de albuminuria.

Al igual que otros autores <sup>12-16</sup>, nuestros resultados indican que los pacientes diabéticos con nefropatía presentan hipoacusia neurosensorial, con mayor frecuencia que aquellos que conservan su función renal.

El estadio de nefropatía diabética parece estar correlacionado con el grado de afeción auditiva, los resultados mostraron una diferencia estadísticamente entre los estadios I y III; y estadio I y V en las frecuencias agudas.

A diferencia de Srinivas et al, nosotros no encontramos asociación entre descontrol glucémico manifestado por una determinación de hemoglobina glucosilada mayor a 7%. Ni correlación entre el tiempo de diagnóstico y pérdida de audición tanto en frecuencias del habla como agudas.

En nuestros resultados observamos que existe una correlación negativa entre la audición en frecuencias agudas y la tasa de filtración glomerular estimada, no obstante, esta correlación es baja.

## **15. CONCLUSIÓN**

Los resultados sugieren que existe correlación positiva entre la audición en frecuencias agudas y el cociente albúmina-creatinina en orina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization [Internet]. Switzerland: WHO; c2016 [actualizado 2016 Jun; citado 2016 Sep 28]. Media centre: fact sheets. Diabetes. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. Salud Pública Mex. 2013; 55 supl 2: S129-S136.
3. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, editores. Harrison. Principios de medicina interna. 16a ed. México: McGraw-Hill; 2005.
4. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from ADA Consensus Conference. Diabetes Care. 2014; 37 (10): 2864-83.
5. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention and treatment. Diabetes Care. 2005; 28 (1): 176-88.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015. Diabetes Care. 2015; 38 supl 1: S64-S65.
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3 (1): 1-63.
8. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. J Diabetes Invest. 2015; 6 (2): 242-46.



9. Akinpelu OV, Ibrahim F, Waissbluth S, Daniel SJ. Histopathologic changes in the cochlea associated with diabetes mellitus - a review. *Otol Neurotol*. 2014; 35 (5): 764-74.
10. Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, et al. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98 (1): 51-8
11. O'Saeng H, Buss J, Thomas E. Type 2 diabetes and hearing loss. *Disease-a-Month*. 2013; 59: 139-46.
12. Dalton DS, Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL. Association of NIDDM and hearing loss. *Diabetes Care*. 1998; 21 (9): 1540-4.
13. Axelsson A, Fagerberg SE. Auditory function in diabetes. *Acta Otolaryngol*. 1968; 66 (1): 49-64.
14. Axelsson A, Sigroth K, Vertes D. Hearing in diabetics. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1978; 356: 1-23.
15. Ferrer JP, Biurrun O, Lorente J, Conget JL, de España R, Esmatjes E, et al. Auditory function in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991; 11 (1): 17-22.
16. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among U.S. adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1540-45.

17. Sirivas CV, Shyamala V, Shiva Kumar BR. Clinical Study to Evaluate the Association Between Sensorineural Hearing Loss and Diabetes Mellitus in Poorly Controlled Patients Whose HbA1C > 8. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;
18. Rivas JA, Araiza HF. Otología. Bogotá: Imprenta y Publicaciones Fuerzas Militares; 1992.
19. Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, editores. Otorrinolaringología. 3a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 1994.
20. British Society of Audiology. Recommended Procedure Pure-tone air-conduction and bone conduction threshold audiometry with and without masking [Internet]. United Kingdom: BSA; c2011 [citado 2016 Sep 28]. Disponible en: <http://www.thebsa.org.uk/resources/pure-tone-air-bone-conduction-threshold-audiometry-without-masking/>
21. Lee KJ, editor. Otorrinolaringología: cirugía de cabeza y cuello. 7a ed. México: McGraw-Hill; 2004
22. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. Ann Intern Med. 2003; 138 (8): 644-50.
23. Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. Psychosom Med. 2004; 66 (3): 411-21.
24. World Health Organization [Internet]. Switzerland: WHO; c2016 [actualizado 2015 Mar; citado 2016 Sep 28]. Media centre: fact sheets. Deafness and hearing loss. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>

25. Chisolm TH, Johnson CE, Danhauer JL, Portz L, Abrams HB, Lesner S, et al. A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force on the Health-Related Quality of Life Benefits of Amplification in Adults. *J Am Acad Audiol.* 2007; 18 (2): 151-83.
26. Huang Q, Tang J. Age related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhynolaryngol* 2010; 267: 1179-1191
27. Trune DR, Nguyen-Huynh. A vascular pathophysiology in hearing disorders. *Semin Hear.* 2012; 33: 242-250.
28. Shi X. Physiopathology of the cochlear microcirculation. *Hear Res* 2011; 282:10–24

## ANEXO 1

### OÍDO

El oído interno se encuentra en el interior del peñasco del hueso temporal. Comprende: a) al laberinto óseo y b) al laberinto membranoso, formado por paredes membranosas contenidas dentro del laberinto óseo y donde se ubican el receptor auditivo y vestibular. Tanto el laberinto óseo como membranoso consta de tres partes: vestíbulo, canales semicirculares y cóclea.

La cóclea está dividida en rampa vestibular, media y timpánica. La rampa vestibular y timpánica contienen perilinfa, mientras que la rampa media contiene endolinfa. La rampa media está limitada por la membrana de Reissner (superior), Membrana Basilar (inferior), la cual contiene al órgano de Corti y lateralmente por el ligamento espiral y estría vascular.

La estría vascular está altamente vascularizada y consta de tres capas de células (de medial a lateral): células marginales, células intermedias y células basales, además contiene capilares. El órgano de Corti es el receptor auditivo de los mamíferos y está formado por células sensoriales (células ciliadas externas e internas) y células de soporte, encima del órgano de Corti se encuentra la membrana tectoria.

Los líquidos laberínticos son el medio natural del oído interno y realizan funciones trascendentales para el funcionamiento para la actividad sensorial del órgano. Los principales líquidos del oído interno están constituidos por la endolinfa y perilinfa. La endolinfa tiene una concentración potasio de 144mEq/L y 13mEq/L de sodio, mientras que la perinlinfa tiene una concentración de 139 mEq/L de sodio y 4 mEq/L de potasio. La endolinfa rellena el laberinto membranoso y la perilinfa ocupa el espacio situado entre el laberinto óseo y membranoso.<sup>2</sup> Los líquidos laberínticos juegan en primer lugar una función de transmisión mecánica, ya que transmiten el estímulo vibratorio desde la platina hasta el órgano de Corti. En segundo lugar, los

líquidos laberínticos juegan un papel básico en los procesos bioeléctricos de la recepción. Por una parte, establecen un ambiente bioquímico óptimo para todos los procesos eléctricos del órgano de Corti, y por otra, su composición química es el soporte del potencial endococlear, indispensable para los procesos activos de recepción en las células ciliadas y otros fenómenos activos del neuroepitelio.

Además, los líquidos laberínticos actúan de interfase que permite a los nutrientes alcanzar el neuroepitelio. También posee un factor protector tanto químico como físico. Físicamente, la perilinfa actúa como un aislante del laberinto membranoso al que protege de impactos súbitos y cambios bruscos de presión transmitidos desde otros compartimentos.

Potencial endococlear de la endolinfa tiene un voltaje de 80 a 100mV, este potencial es generado por la estría vascular mediante transportadores Na/K y cotransportador Na/K/2Cl, los cuales se encuentran en las células marginales.

El oído externo recaba las ondas sonoras del medio ambiente transmitiéndolas hacia el tímpano a través del CAE, donde hace vibrar al tímpano, la vibración timpánica mueve la cadena osicular (martillo, yunque y estribo). El estribo transmite la vibración al oído interno por medio de movimientos de "pistón", hacia la ventana oval, la cual comunica al oído medio con la rampa media de la cóclea. En la ventana oval se produce el paso de la vibración del medio aéreo al medio líquido. El medio líquido cambia la vibración en una onda de presión que se transmite al interior de las rampas cocleares produciendo oscilaciones de las membranas de la cóclea. Al ocurrir estas oscilaciones los estereocilios de las células ciliadas del órgano de Corti hacen contacto con la membrana tectoria produciendo deflexión de estos. Posteriormente se produce la apertura de canales iónicos permitiendo la entrada de potasio (el cual abunda en endolinfa), a continuación se produce apertura de canales de Calcio. La activación de estas células genera potenciales de acción que son transmitidos al nervio auditivo.

## **ANEXO 2**

### **NEFRONA Y GLOMÉRULO**

La nefrona consta de un elemento filtrante denominado corpúsculo renal, y un túbulo que se extiende por fuera del corpúsculo renal. El corpúsculo renal está compuesto por un ovillo apretado de asas capilares interconectadas, el glomérulo, y una cápsula hueca de forma globosa (cápsula de Bowman), dentro de la cuál sobresale el glomérulo. El espacio interno de la cápsula de Bowman se conoce como espacio de Bowman (espacio urinario). El glomérulo se encuentra en contacto con la capa visceral de la cápsula de Bowman, compuesta por células epiteliales modificadas denominadas podocitos, la capa externa está compuesta por células escamosas simples. El glomérulo se encuentra irrigado por una arteriola glomerular aferente y lo drena la arteriola glomerular eferente.

El filtrado que escurre desde el glomérulo entra al espacio de Bowman a través de una barrera de filtración compuesta por pared endotelial, lámina basal y la capa visceral de la cápsula de Bowman.

Hay un tercer tipo de células en el glomérulo que son las células mesangiales, que se encuentran en la parte central del glomérulo entre y dentro de las asas capilares. El túbulo está formado por túbulo proximal, rama descendente del asa de Henle, rama ascendente delgada del asa de Henle, rama ascendente gruesa del asa de Henle, túbulo contorneado distal, túbulo conector y túbulo colector.

Existe una cantidad muy pequeña de proteínas en el filtrado glomerular, éstas se reabsorben a nivel de túbulo proximal. Este mecanismo se satura con facilidad y un incremento en la proteína filtrada como resultado de aumento de la permeabilidad capilar glomerular, causará la excreción urinaria de proteínas. El paso inicial en la reabsorción de proteínas es la endocitosis a nivel de la membrana luminal, las vesículas intracelulares producto de endocitosis se rompen, posteriormente las enzimas de los lisosomas desdoblan las proteínas hasta fragmentos de bajo peso

molecular, principalmente aminoácidos, estos últimos salen de la célula a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial y posteriormente entran a los capilares peritubulares.

## ANEXO 3

### PROCEDIMIENTO PARA REALIZAR AUDIOMETRÍA TONAL

#### Preparación del paciente

1. Se realiza historia clínica.
2. Retirar aretes, gorras, sombreros que interfieran con la exploración y colocación de audífonos.
3. Previo a la realización de la audiometría se hará otoscopia bilateral. En caso de visualizar cerumen que obstruya el conducto auditivo externo se realiza limpieza del mismo.
4. Se acomoda al paciente sentado en la cabina sono-amortiguada.
5. Se explica al paciente que se le colocaran los audífonos, debe mirar hacia el frente de la cabina, al escuchar el tono presionar el botón y lo mantenga presionado hasta que ya no perciba el sonido.
6. Colocar audífonos de vía aérea (rojo en oído derecho)

#### Realización del estudio

1. El estudio no debe durar más de 20 minutos, de lo contrario se debe realizar un descanso.
2. Se inicia el estudio en el oído con mejor audición (previamente interrogado en historia clínica).
3. Se inicia el estudio en 1000 Hz, posteriormente se analizarán las frecuencias 2000Hz, 4000 Hz, 8000 Hz, 500 Hz y 250 Hz en ese orden.
4. La duración del tono debe ser entre 1-3 segundos y el intervalo entre cada todo debe ser de 1 a 3 segundos
5. Para familiarizar al paciente con el sonido se presenta un tono de 40dB en 1000Hz, si no percibe el sonido se incrementa el tono de 10 dB en 10 dB hasta obtener respuesta del paciente. Si el tono no se percibe a 80 dB, se incrementa de 5 dB en 5 dB hasta obtener respuesta



6. Método para encontrar el umbral de audición :
  - a) Posterior a una respuesta positiva disminuir el tono de 10 dB en 10 dB hasta que no exista respuesta
  - b) Después incrementar el tono 5 dB en 5 dB hasta obtener respuesta.
  - c) Los 2 pasos anteriores se repiten hasta que el paciente responda al mismo nivel (la respuesta debe ser de 50% o más)
7. Una vez obtenido el umbral en 1000Hz realizar el resto de las frecuencias de la misma forma descrita anteriormente y en el orden previamente establecido.
8. Al terminar con todas las frecuencias se examina solo la frecuencia de 1000 Hz siguiendo los pasos del punto 5 y 6, si existe una diferencia mayor a 5 dB en el umbral obtenido previamente se debe explicar nuevamente las instrucciones al paciente y repetir estudio, si es necesario se debe realizar un descanso.
9. Realizar pasos del 5 al 8 en oído contralateral.
10. Se retiran audífonos
11. Se coloca vibrador óseo sobre mastoides del oído con audición más baja en base a umbral de audición promedio de las frecuencias 500Hz a 4000Hz obtenido en vía aérea.
12. Al igual que en vía aérea iniciar en 1000 Hz; en vía ósea se recomienda solo realizar el estudio en el rango de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz y 4000 Hz.
13. El umbral de audición en vía ósea se realiza siguiendo los mismos pasos descritos para vía aérea.
14. Al terminar de realizar la vía ósea no se requiere examinar nuevamente la frecuencia de 1000 Hz como en el caso de la vía aérea.
15. Se realiza oído contra lateral.

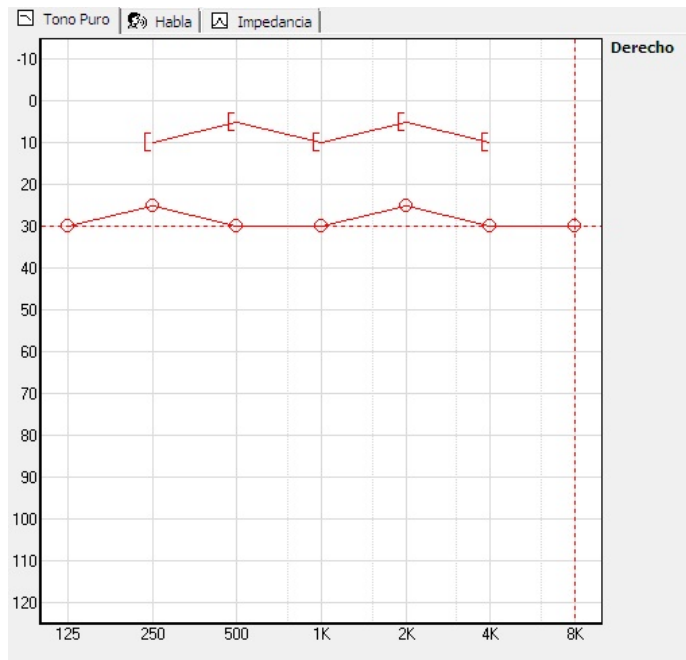
## Enmascaramiento

Se realiza para evitar audición cruzada

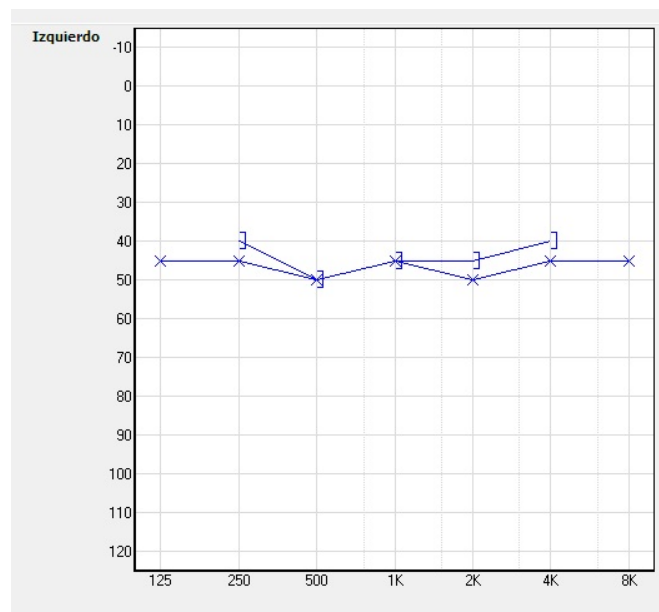
Las reglas para el enmascaramiento son:

- a) Se enmascara cualquier frecuencia cuando existe una diferencia en el umbral de audición entre oído derecho e izquierdo de 40dB o más.
- b) El oído con menor audición es el oído a examinar mientras que el oído con mejor audición es el que se enmascara.
- c) Se enmascara cuando existe diferencia de 10dB o más entre el umbral de la vía ósea y aérea.

**ANEXO 4**



**Figura 1. Hipoacusia Conductiva**



**Figura 2. Hipoacusia Neurosensorial**

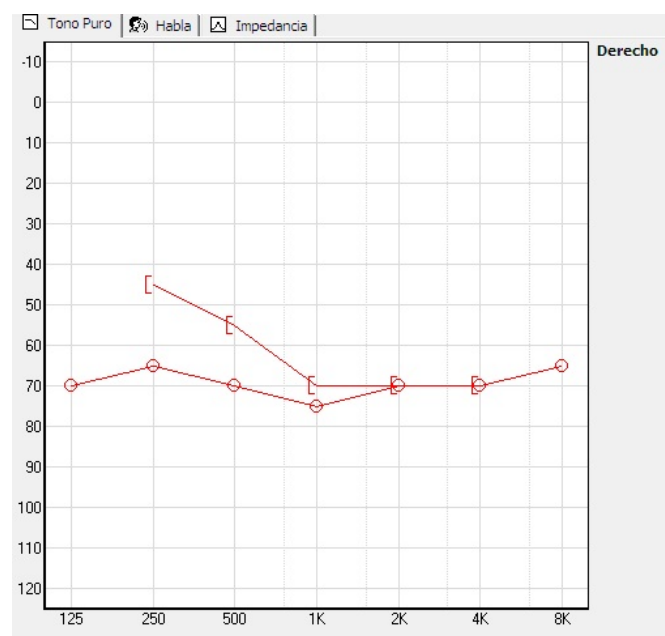
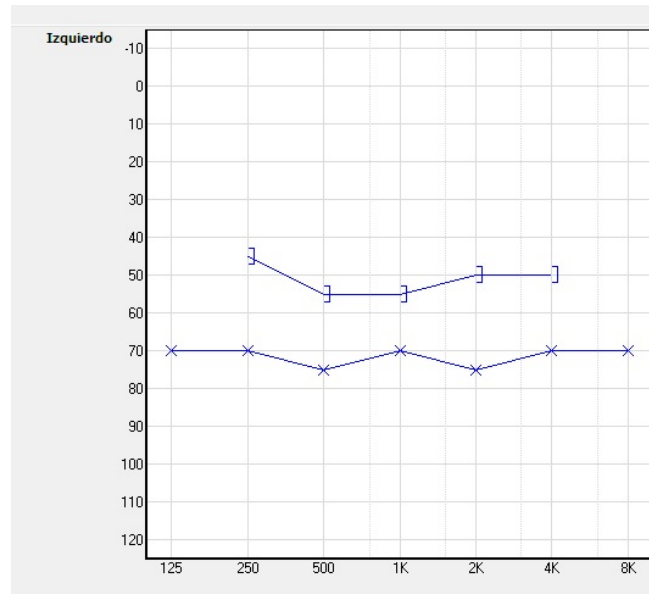


Figura 3. Hipoacusia Mixta

## ANEXO 5

### MEDICAMENTOS OTOTÓXICOS

#### *Hipoacusia neurosensorial irreversible*

##### 1. Aminoglucósidos

Amikacina

Gentamicina

Kanamicina

Tobramicina

Estreptomina

##### 2. Vancomicina (cuando se utiliza junto con aminoglucósidos)

##### 3. Cisplatino

Alcaloides de la Vinca

#### *Hipoacusia neurosensorial reversible*

##### 1. Diuréticos de asa \*

Furosemide \*\*

Ac. Etacrínico

##### 2. Aspirina \*\*\*

\* Factores de riesgo para hipoacusia neurosensorial inducida por diuréticos de asa son: uso concomitante con aminoglucósidos, infusión rápida.

\*\* Dosis ototóxica de furosemide: En un estudio se reportó hipoacusia neurosensorial con dosis de 500mg en bolo en un paciente con insuficiencia renal, recuperando la audición en 4 horas, sin embargo, en otro estudio no se observó hipoacusia neurosensorial en pacientes que recibieron dosis entre 500mg a 2000mg en infusión; no se ha demostrado hipoacusia neurosensorial cuando se administra por vía oral.

\*\*\* La dosis de aspirina para producir hipoacusia neurosensorial es de 2700 mg al día y se recupera dentro de las primeras 72 hrs

## ANEXO 6

### PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE PRESIÓN ARTERIAL

#### Aspectos generales:

La medición se efectuará después de por lo menos, cinco minutos en reposo.  
El paciente se abstendrá de fumar, tomar café, productos cafeinados y refrescos de cola, por lo menos 30 minutos antes de la medición.  
No deberá tener necesidad de orinar o defecar.  
Estará tranquilo y en un ambiente apropiado.

#### Posición del paciente:

La presión arterial (PA) se registrará en posición de sentado con un buen soporte para la espalda y con el brazo descubierto y flexionado a la altura del corazón.  
La toma se le hará en posición sentado, supina o de pie con la intención de identificar cambios posturales significativos.

#### Equipo y características:

Preferentemente se utilizará el esfigmomanómetro mercurial o, en caso contrario, un esfigmomanómetro anerode recientemente calibrado.  
El ancho del brazalete deberá cubrir alrededor del 40% de la longitud del brazo y la cámara de aire del interior del brazalete deberá tener una longitud que permita abarcar por lo menos 80% de la circunferencia del mismo.  
Para la mayor parte de los adultos el ancho del brazalete será entre 13 y 15 cm y, el largo, de 24 cm.

#### *Técnica:*

El observador se sitúa de modo que su vista quede a nivel del menisco de la columna de mercurio.  
Se asegurará que el menisco coincida con el cero de la escala, antes de empezar a inflar.  
Se colocará el brazalete situando el manguito sobre la arteria humeral y colocando el borde inferior del mismo 2 cm por encima del pliegue del codo.  
Mientras se palpa la arteria humeral, se inflará rápidamente el manguito hasta que el pulso desaparezca, a fin de determinar por palpación el nivel de la presión sistólica.  
Se desinflará nuevamente el manguito y se colocará la cápsula del estetoscopio sobre la arteria humeral.  
Se inflará rápidamente el manguito hasta 30 o 40 mmHg por arriba del nivel palpatorio de la presión sistólica y se desinflará a una velocidad de aproximadamente 2 mmHg/seg.

La aparición del primer ruido de Korotkoff marca el nivel de la presión sistólica y, el quinto, la presión diastólica.

Los valores se expresarán en números pares.

Si las dos lecturas difieren por más de cinco mmHg, se realizarán otras dos mediciones y se obtendrá su promedio.

**ANEXO 7****CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA**

|           |  |
|-----------|--|
| Clase I   | No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso  |
| Clase II  | Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso   |
| Clase III | Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso   |
| Clase IV  | Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física el disconfort aumenta |



**ANEXO 8**

**HOSPITAL CENTRAL  
DR. IGNACIO MORONES PRIETO**



### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

San Luis Potosí S.L.P., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_\_\_\_.

Por medio de la presente se me invita a participar en el proyecto de investigación titulado **“Relación entre estadio de nefropatía diabética e hipoacusia neurosensorial”**, cuyo objetivo es establecer si a mayor estadio de nefropatía diabética (daño al riñón por diabetes mellitus) existe mayor pérdida de audición.

Este proyecto será realizado por médicos de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, previa revisión y aprobación por el Comité de Ética de dicho hospital. El estudio se llevará a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki y la ley general de salud en materia de investigación. La responsabilidad del mismo está a cargo del Dr. Rogelio Luna Garza, especialista en Otorrinolaringología.

Para llevar a cabo este trabajo de investigación se le realizará una audiometría (estudio de audición). La audiometría se realiza para determinar si una persona oye bien o no. Este estudio no ocasiona ningún tipo de molestia, además no se ha reportado ninguna complicación. No se necesita ninguna preparación en especial para este examen. Para este estudio usted debe sentarse cómodamente y se le colocará unos audífonos, posteriormente se le presentarán una serie de sonidos (a través de los audífonos) de mayor a menor volumen y usted levantará la mano cada vez que los escuche. El estudio no tendrá costo. Además, su médico tratante solicitará exámenes de laboratorio que se piden de forma rutinaria y que forman parte de su control. Los riesgos de salud para la toma de muestra de sangre son mínimos, probablemente causará un hematoma en el sitio de punción (moretón), esto no implica que no pueda trabajar, ni daño a su salud; el moretón durará aproximadamente entre 3 a 4 días.

El beneficio de participar en el estudio es conocer el nivel de su audición y llevar un control de su enfermedad. En caso de encontrar alguna situación de alarma para su salud, se canalizará con su médico tratante.

Reconozco que el Dr. Rogelio Luna Garza me ha explicado claramente el procedimiento para la realización de dicho estudio, además, se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar mis dudas sobre los procedimientos que se llevarán a cabo o sobre cualquier asunto relacionado con la investigación y a explicarme los valores; asimismo se ha comprometido a guardar confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos, así como a proporcionarme la información que se obtenga durante el mismo.

Entiendo que tengo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que estoy recibiendo.

Los resultados obtenidos se darán a conocer en eventos académicos y científicos, además de publicar los mismos en revistas científicas, comprometiéndose el investigador a **NO** dar a conocer mi nombre.

Yo \_\_\_\_\_ acepto participar  
en el estudio.

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma  
Investigador Principal

Teléfono del Comité de Ética en Investigación del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"  
01 (444) 8 342701 ext. 1710

Teléfono celular Dr. Rogelio Luna Garza 044 44 41055828



## ANEXO 10



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 4 de noviembre de 2015.

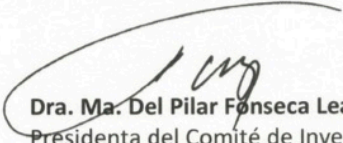
**Dr. Rogelio Luna Garza**  
Investigador Principal:

Por este conducto se le comunica que el Comité Investigación de esta Institución, **evaluó** su protocolo de estudio clínico denominado:

**"Relación entre estadio de nefropatía diabética e hipoacusia neurosensorial"**

El cual se ha dictaminado como: **APROBADO**, y será revisado por el Comité de Ética en Investigación. En caso de ser aprobado se le otorgará un número de registro.

Atentamente,

  
**Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal**  
Presidenta del Comité de Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

 **Hospital Central**  
Dr. Ignacio Morones Prieto  
**COMITE**  
**DE**  
**INVESTIGACION**

C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395  
Zona Universitaria  
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290  
Tel. 01 (444) 198-10-00  
[www.hospitalcentral.gob.mx](http://www.hospitalcentral.gob.mx)  
[www.slp.gob.mx](http://www.slp.gob.mx)

2015 "Año de Julián Carrillo Trujillo"



HOSPITAL CENTRAL  
"DR. IGNACIO  
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 8 de Diciembre de 2015.

Dr. Rogelio Luna Garza  
Investigador Principal:


Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, evaluó y aprobó su protocolo de estudio clínico denominado:

"Relación entre estadio de nefropatía diabética e hipoacusia sensorial"

El número de registro es: 99-15, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma, pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente,

  
Dra. María del Carmen Esmer Sánchez  
Presidenta del Comité de Ética en Investigación  
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo

## ANEXO 12



SERVICIOS  
DE SALUD

HOSPITAL DEL NIÑO Y LA MUJER  
DR. ALBERTO LOPEZ HERMOSA  
DIRECCION

SUBDIRECCION MEDICA  
EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

MEMORANDUM N°

- 2 8 2 6 -

EXPEDIENTE: 16S.2

ASUNTO: Relacionado con Protocolo.

18 MAY 2016'

DIRECTO

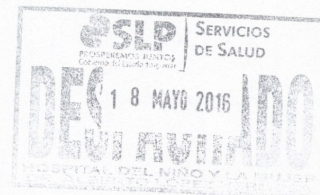
San Luis Potosi, S.L.P.,

DR. ROGELIO LUNA GARZA  
OTORRINOLARINGOLOGO ADSCRITO  
DEL HOSPITAL DEL NIÑO Y LA MUJER  
DR. ALBERTO LOPEZ HERMOSA  
P R E S E N T E

Por medio del presente notifico a usted, que el Protocolo de Investigación "CORRELACIÓN ENTRE ESTADIO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA Y GRADO DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL", sometido a consideración del comité local de ética e investigación en Salud de esta Unidad Hospitalaria, cumple con la calidad metodológica así como los requisitos Éticos y de Investigación, a lo cual se **AUTORIZA** su aplicación en el Área Hospitalaria. Dicho Protocolo tiene como registro **HNM/05-2016/041**.

ATENTAMENTE  
LA DIRECTORA DEL HOSPITAL

DRA. ELISA VAZQUEZ GOVEA



JAYE/OMA/jcmm\*

## ANEXO 13

```
data <- read.csv("tesis.csv")
```

### Normalidad Índice Albúmina Creatinina en Orina

```
shapiro.test(data$CACrO)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: data$CACrO
## W = 0.619, p-value = 6.597e-11
```

### Normalidad Audición en Frecuencias del Habla y Agudos

```
shapiro.test(data$aud.habla)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: data$aud.habla
## W = 0.69233, p-value = 1.792e-10
```

```
shapiro.test(data$aud.agudos)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: data$aud.agudos
## W = 0.87768, p-value = 9.68e-06
```

### Normalidad TFG

```
shapiro.test(data$TFG)

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: data$TFG
## W = 0.88803, p-value = 4.951e-05
```

## Correlación Entre Índice Albúmina/Creatinina y Audición

```

library(mada)

## Loading required package: mvtnorm
## Loading required package: ellipse
## Loading required package: mvmeta
## This is mvmeta 0.4.7. For an overview type: help('mvmeta-package').
correlacion1 <- cor.test(data$aud.habla, data$CACrO, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.habla, data$CACrO, method =
## "spearman"): Cannot compute exact p-value with ties

correlacion1

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.habla and data$CACrO
## S = 19836, p-value = 0.006386
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
##      rho
## 0.3571505

CIrho(correlacion1$estimate, 66, level = 0.95)

##      rho      2.5 %      97.5 %
## [1,] 0.3571505 0.1260104 0.5515096

correlacion2 <- cor.test(data$aud.agudos,data$CACrO, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.agudos, data$CACrO, method =
## "spearman"): Cannot compute exact p-value with ties

correlacion2

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.agudos and data$CACrO
## S = 15121, p-value = 5.077e-05
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
##      rho
## 0.5099607

CIrho(correlacion2$estimate, 66, level = 0.95)

##      rho      2.5 %      97.5 %
## [1,] 0.5099607 0.305654 0.6693745

```



## Correlación entre TGF<sub>e</sub> y audición

```

correlacion3 <- cor.test(data$aud.habla, data$TFG, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.habla, data$TFG, method = "spearman"):
## Cannot compute exact p-value with ties

correlacion3

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.habla and data$TFG
## S = 47252, p-value = 0.01491
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
## rho
## -0.3129331

CIrho(correlacion3$estimate, 66, level = 0.95)

## rho 2.5 % 97.5 %
## [1,] -0.3129331 -0.5158921 -0.07671032

correlacion4 <- cor.test(data$aud.agudos, data$TFG, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.agudos, data$TFG, method =
## "spearman"): Cannot compute exact p-value with ties

correlacion4

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.agudos and data$TFG
## S = 50652, p-value = 0.001235
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
## rho
## -0.4073926

CIrho(correlacion4$estimate, 66, level = 0.95)

## rho 2.5 % 97.5 %
## [1,] -0.4073926 -0.5911378 -0.1834483

```

## ANEXO 14

```
data <- read.csv("tesis.csv")
```

**Audición y tiempo de diagnóstico de Diabetes**

```
library(mada)

## Loading required package: mvtnorm
## Loading required package: ellipse
## Loading required package: mvmeta
## This is mvmeta 0.4.7. For an overview type: help('mvmeta-package').
correlacion5 <- cor.test(data$aud.habla, data$td, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.habla, data$td, method = "spearman"):
## Cannot compute exact p-value with ties

correlacion5

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.habla and data$td
## S = 33091, p-value = 0.01152
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
##      rho
## 0.3092447

CIrho(correlacion5$estimate, 66, level = 0.95)

##      rho      2.5 %    97.5 %
## [1,] 0.3092447 0.07264954 0.5128891

correlacion6 <- cor.test(data$aud.agudos,data$td, method= "spearman")

## Warning in cor.test.default(data$aud.agudos, data$td, method = "spearman"):
## Cannot compute exact p-value with ties

correlacion6

##
## Spearman's rank correlation rho
##
## data: data$aud.agudos and data$td
## S = 38190, p-value = 0.1025
## alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
## sample estimates:
##      rho
## 0.2027877
```

```
CIrho(correlacion6$estimate, 66, level = 0.95)
```

```
##           rho           2.5 %           97.5 %
## [1,] 0.2027877 -0.04127065 0.4240096
```

## Audición y Hb Glucosilada

```
dathb <- data[-c(2,9,13,14,17),]
dathb$control <- ifelse(dathb$hbhg<7,0,1)
dathb$control <- as.factor(dathb$control)
```

## Normalidad

```
by(dathb$aud.habla,dathb$control, shapiro.test)
```

```
## dathb$control: 0
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: dd[x, ]
## W = 0.71241, p-value = 0.0001117
##
## -----
## dathb$control: 1
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: dd[x, ]
## W = 0.7932, p-value = 2.573e-06
```

## Normalidad

```
by(dathb$aud.agudos,dathb$control, shapiro.test)
```

```
## dathb$control: 0
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: dd[x, ]
## W = 0.86256, p-value = 0.01345
##
## -----
## dathb$control: 1
##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data: dd[x, ]
## W = 0.88872, p-value = 0.0005791
```

## Prueba Wilcoxon Frecuencias del habla

```
wilcox.test(dathb$aud.habla~dathb$control, paired= F)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(15.83, 17.5, 5.83, 5, 9.15, 5, 5,
## 67.5, : cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  dathb$aud.habla by dathb$control
## W = 400, p-value = 0.8418
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

## Prueba de Wilcoxon Frecuencias Aguda

```
wilcox.test(dathb$aud.agudos~dathb$control, paired= F)

## Warning in wilcox.test.default(x = c(33.75, 57.5, 10, 5, 38.75, 20,
## 13.75, : cannot compute exact p-value with ties

##
## Wilcoxon rank sum test with continuity correction
##
## data:  dathb$aud.agudos by dathb$control
## W = 444.5, p-value = 0.367
## alternative hypothesis: true location shift is not equal to 0
```

## ANEXO 15

```

data <- read.csv("tesis.csv")
data1 <- data[-c(2,9,12,13,14,17),]

by(data1$edad,data1$estadio, shapiro.test)

## data1$estadio:
## NULL
## -----
## data1$estadio: I
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.93938, p-value = 0.3747
##
## -----
## data1$estadio: II
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.94053, p-value = 0.5875
##
## -----
## data1$estadio: III
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.91612, p-value = 0.2554
##
## -----
## data1$estadio: IV
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.86128, p-value = 0.01282
##
## -----
## data1$estadio: V
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.71973, p-value = 0.009912

kruskal.test(edad~estadio,data = data1)

```

```
##  
## Kruskal-Wallis rank sum test  
##  
## data: edad by estadio  
## Kruskal-Wallis chi-squared = 2.2516, df = 4, p-value = 0.6896
```

```
by(data1$aud.habla,data1$estadio, shapiro.test)
```

```
## data1$estadio:  
## NULL  
## -----  
## data1$estadio: I  
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: dd[x, ]  
## W = 0.66749, p-value = 0.000114  
##  
## -----  
## data1$estadio: II  
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: dd[x, ]  
## W = 0.8468, p-value = 0.06871  
##  
## -----  
## data1$estadio: III  
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: dd[x, ]  
## W = 0.8869, p-value = 0.1075  
##  
## -----  
## data1$estadio: IV  
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: dd[x, ]  
## W = 0.7647, p-value = 0.0005023  
##  
## -----  
## data1$estadio: V  
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: dd[x, ]  
## W = 0.82215, p-value = 0.09211
```

```
by(data1$aud.agudos,data1$estadio, shapiro.test)
```

```

## data1$estadio:
## NULL
## -----
## data1$estadio: I
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.85647, p-value = 0.02147
##
## -----
## data1$estadio: II
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.89509, p-value = 0.2249
##
## -----
## data1$estadio: III
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.90948, p-value = 0.2101
##
## -----
## data1$estadio: IV
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.917, p-value = 0.1144
##
## -----
## data1$estadio: V
##
##  Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  dd[x, ]
## W = 0.83955, p-value = 0.1293

```

### **Audición en Frecuencias del Habla por Estadio**

```

kruskal.test(aud.habla~estadio,data = data1)

##
##  Kruskal-Wallis rank sum test
##
## data:  aud.habla by estadio
## Kruskal-Wallis chi-squared = 12.078, df = 4, p-value = 0.01678

```

```

library(pgirmess)
kruskalmc(aud.habla~estadio,data = data1)

## Multiple comparison test after Kruskal-Wallis
## p.value: 0.05
## Comparisons
##      obs.dif critical.dif difference
## -I      NaN          Inf          NA
## -II     NaN          Inf          NA
## -III    NaN          Inf          NA
## -IV     NaN          Inf          NA
## -V      NaN          Inf          NA
## I-II   13.500000    21.61356    FALSE
## I-III  19.583333    19.85332    FALSE
## I-IV   15.916667    17.92102    FALSE
## I-V    21.166667    24.76144    FALSE
## II-III  6.083333    22.60400    FALSE
## II-IV   2.416667    20.92724    FALSE
## II-V    7.666667    27.01695    FALSE
## III-IV  3.666667    19.10387    FALSE
## III-V   1.583333    25.63053    FALSE
## IV-V    5.250000    24.16469    FALSE

```

### Audición en Frecuencias Agudas por estadio

```

kruskal.test(aud.agudos~estadio,data1)

##
## Kruskal-Wallis rank sum test
##
## data:  aud.agudos by estadio
## Kruskal-Wallis chi-squared = 20.715, df = 4, p-value = 0.0003607

kruskalmc(aud.agudos~estadio,data1)

## Multiple comparison test after Kruskal-Wallis
## p.value: 0.05
## Comparisons
##      obs.dif critical.dif difference
## -I      NaN          Inf          NA
## -II     NaN          Inf          NA
## -III    NaN          Inf          NA
## -IV     NaN          Inf          NA
## -V      NaN          Inf          NA
## I-II   16.244444    21.61356    FALSE
## I-III  28.133333    19.85332    TRUE
## I-IV   17.522222    17.92102    FALSE
## I-V    26.466667    24.76144    TRUE
## II-III 11.888889    22.60400    FALSE
## II-IV   1.277778    20.92724    FALSE
## II-V   10.222222    27.01695    FALSE
## III-IV 10.611111    19.10387    FALSE
## III-V   1.666667    25.63053    FALSE
## IV-V    8.944444    24.16469    FALSE

```



## ANEXO 16

```

data <- read.csv("Tesis.csv")
data1 <- data[,-c(23:29,31)]
completos <- complete.cases(data1)
data2 <- data1[completos,]

modelo <- lm(aud.habla~ CACr0+ TFG + edad + td + hd + pam, data2)
summary(modelo)

##
## Call:
## lm(formula = aud.habla ~ CACr0 + TFG + edad + td + hd + pam,
##     data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -7.657  -4.145  -1.532   2.157  22.361
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -1.009e+01  1.382e+01  -0.730   0.469
## CACr0        1.986e-04  3.623e-04   0.548   0.586
## TFG         -1.677e-02  2.598e-02  -0.645   0.522
## edad        1.152e-01  1.138e-01   1.012   0.316
## td          2.006e-01  1.455e-01   1.379   0.174
## hdSi        5.992e-01  3.996e+00   0.150   0.881
## pam         1.258e-01  1.109e-01   1.134   0.262
##
## Residual standard error: 6.894 on 49 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.1387, Adjusted R-squared:  0.03322
## F-statistic: 1.315 on 6 and 49 DF,  p-value: 0.2684

library(car)
vif(modelo)

##      CACr0      TFG      edad      td      hd      pam
## 1.414773 1.576973 1.205409 1.075670 1.247939 1.054496

library(mgcv)

## Loading required package: nlme

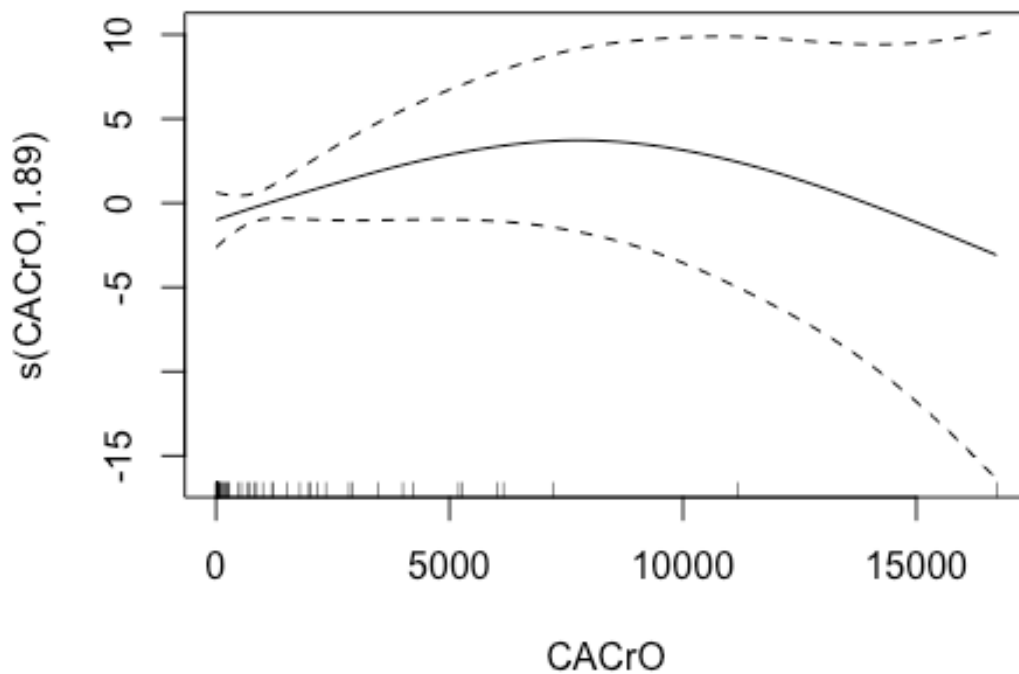
## This is mgcv 1.8-17. For overview type 'help("mgcv-package")'.

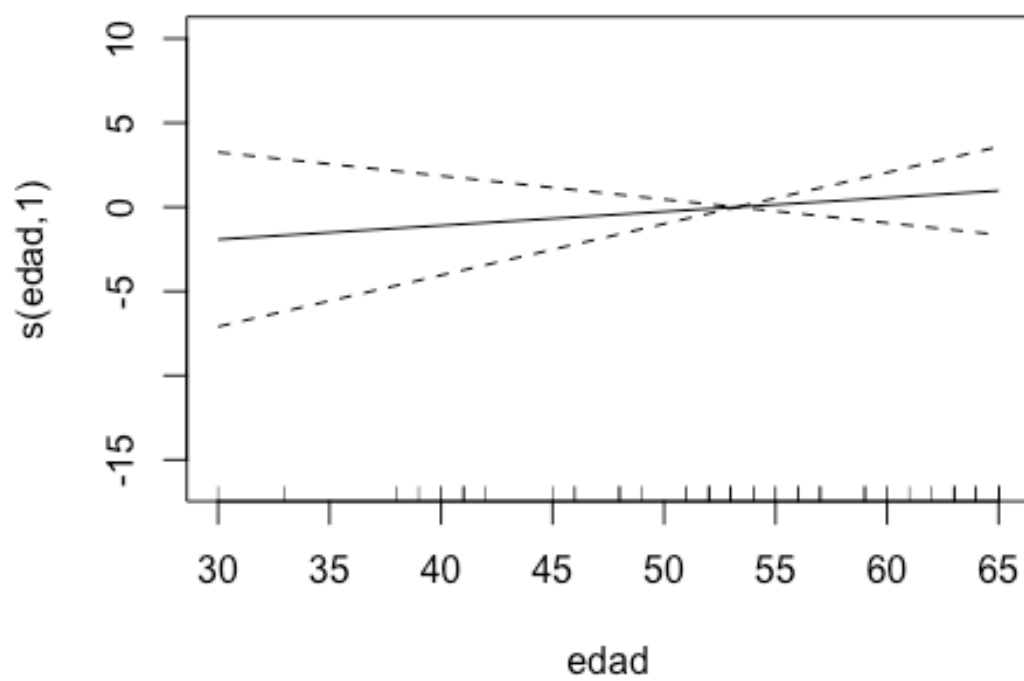
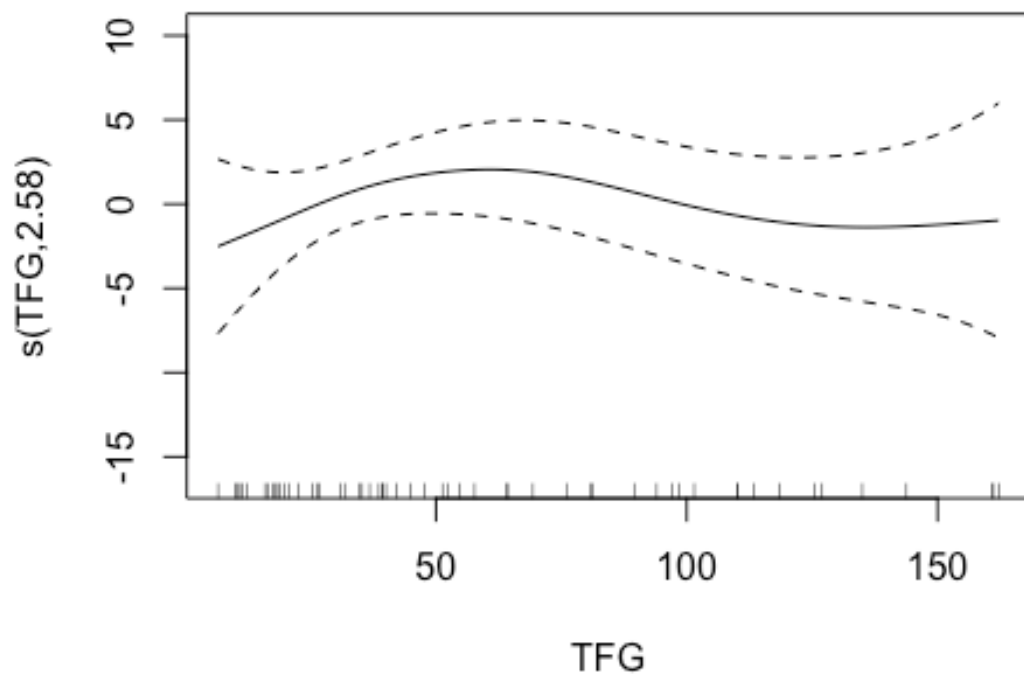
temp1 <- gam(aud.habla ~ s(CACr0) + s(TFG) + s(edad) + s(td) + s(pam) + h
d, data=data2)
summary(temp1)

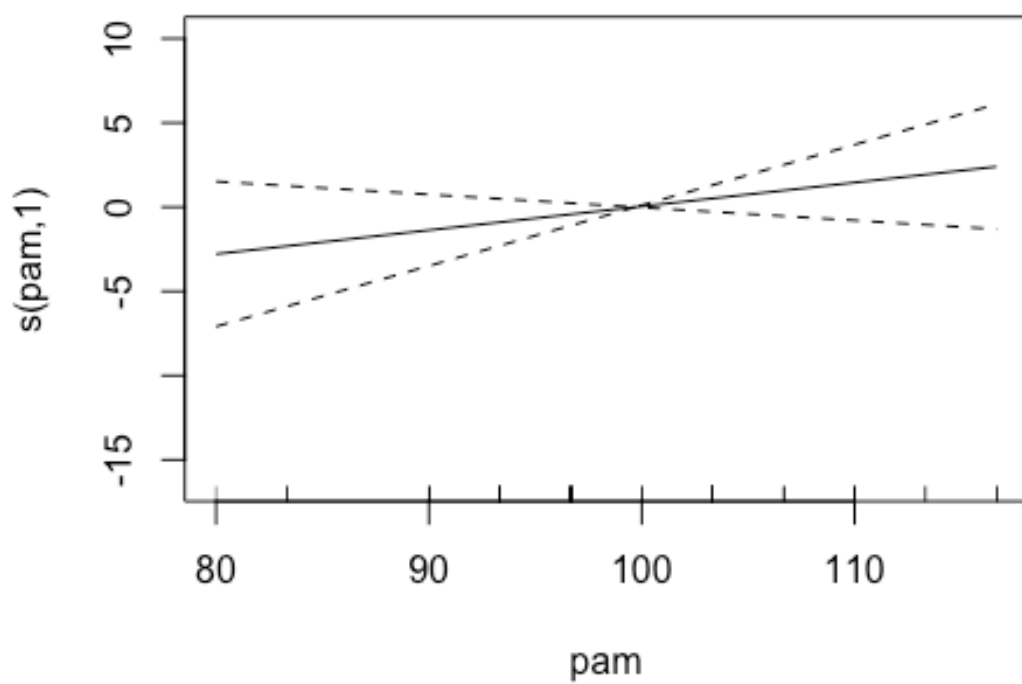
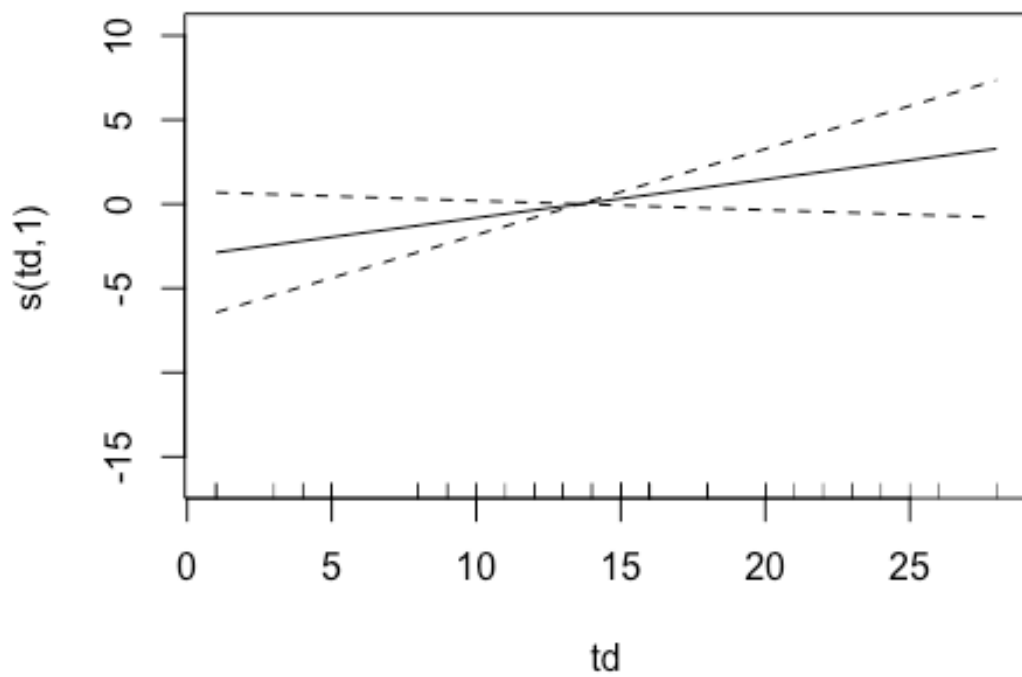
##
## Family: gaussian
## Link function: identity
##
## Formula:
## aud.habla ~ s(CACr0) + s(TFG) + s(edad) + s(td) + s(pam) + hd

```

```
##
## Parametric coefficients:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  10.3201    0.9418   10.96 1.76e-14 ***
## hdSi         5.2257    4.5426    1.15  0.256
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Approximate significance of smooth terms:
##           edf Ref.df    F p-value
## s(CACrO) 1.887  2.306 0.982  0.325
## s(TFG)    2.580  3.196 0.900  0.479
## s(edad)   1.000  1.000 0.551  0.461
## s(td)     1.000  1.000 2.604  0.113
## s(pam)    1.000  1.000 1.675  0.202
##
## R-sq.(adj) =  0.11  Deviance explained = 24.7%
## GCV = 52.681  Scale est. = 43.775    n = 56
plot(temp1)
```







```

modelolog <- lm(aud.habla~ log(CACr0) + log(TFG) + edad + td + hd + pam,
data2)
summary(modelolog)

##
## Call:
## lm(formula = aud.habla ~ log(CACr0) + log(TFG) + edad + td +
##     hd + pam, data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -7.645 -4.601 -1.757  2.152 20.964
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -18.3400    15.3786  -1.193  0.2388
## log(CACr0)   0.9270     0.4185   2.215  0.0314 *
## log(TFG)    1.2194     1.5912   0.766  0.4471
## edad        0.1646     0.1058   1.556  0.1262
## td          0.2052     0.1410   1.456  0.1518
## hdSi        1.9409     4.1619   0.466  0.6430
## pam         0.0775     0.1096   0.707  0.4829
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 6.635 on 49 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.2022, Adjusted R-squared:  0.1045
## F-statistic:  2.07 on 6 and 49 DF,  p-value: 0.0739

step(modelolog)

## Start:  AIC=218.47
## aud.habla ~ log(CACr0) + log(TFG) + edad + td + hd + pam
##
##              Df Sum of Sq    RSS    AIC
## - hd           1     9.574 2166.7 216.72
## - pam          1    22.008 2179.2 217.03
## - log(TFG)     1    25.855 2183.0 217.13
## <none>                2157.2 218.47
## - td           1    93.290 2250.4 218.84
## - edad         1   106.572 2263.7 219.17
## - log(CACr0)   1   216.000 2373.2 221.81
##
## Step:  AIC=216.71
## aud.habla ~ log(CACr0) + log(TFG) + edad + td + pam
##
##              Df Sum of Sq    RSS    AIC
## - log(TFG)     1    16.720 2183.4 215.15
## - pam          1    17.716 2184.4 215.17
## <none>                2166.7 216.72
## - td           1    86.616 2253.3 216.91
## - edad         1   102.980 2269.7 217.31
## - log(CACr0)   1   210.336 2377.1 219.90
##

```

```

## Step: AIC=215.15
## aud.habla ~ log(CACr0) + edad + td + pam
##
##           Df Sum of Sq    RSS    AIC
## - pam      1    20.476 2203.9 213.67
## - td       1    76.658 2260.1 215.08
## <none>                    2183.4 215.15
## - edad     1    86.941 2270.4 215.33
## - log(CACr0) 1   222.195 2405.7 218.57
##
## Step: AIC=213.67
## aud.habla ~ log(CACr0) + edad + td
##
##           Df Sum of Sq    RSS    AIC
## <none>                    2203.9 213.67
## - td       1    80.346 2284.3 213.67
## - edad     1    87.838 2291.8 213.86
## - log(CACr0) 1   272.024 2475.9 218.19
##
## Call:
## lm(formula = aud.habla ~ log(CACr0) + edad + td, data = data2)
##
## Coefficients:
## (Intercept)  log(CACr0)      edad      td
##   -3.7529      0.8185      0.1410      0.1857

modelofinal <- lm(aud.habla ~ log(CACr0) + edad + td , data = data2)
summary(modelofinal)

##
## Call:
## lm(formula = aud.habla ~ log(CACr0) + edad + td, data = data2)
##
## Residuals:
##   Min     1Q Median     3Q    Max
## -8.709 -4.150 -1.260  2.402 21.313
##
## Coefficients:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -3.75294    5.81541  -0.645  0.5215
## log(CACr0)  0.81852    0.32309   2.533  0.0143 *
## edad        0.14101    0.09795   1.440  0.1560
## td          0.18568    0.13486   1.377  0.1745
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 6.51 on 52 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.1849, Adjusted R-squared:  0.1379
## F-statistic: 3.933 on 3 and 52 DF,  p-value: 0.01327

shapiro.test(rstudent(modelofinal))

```

```

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  rstudent(modelofinal)
## W = 0.87097, p-value = 2.417e-05

library(lmtest)

## Loading required package: zoo

##
## Attaching package: 'zoo'

## The following objects are masked from 'package:base':
##
##      as.Date, as.Date.numeric

bptest(modelofinal)

##
## studentized Breusch-Pagan test
##
## data:  modelofinal
## BP = 5.6881, df = 3, p-value = 0.1278

modelofinal <- lm(log(aud.habla) ~ log(CACr0) + edad + td , data = data2)
summary(modelofinal)

##
## Call:
## lm(formula = log(aud.habla) ~ log(CACr0) + edad + td, data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.76886 -0.39178 -0.06845  0.31597  1.03288
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  0.923721   0.458289   2.016  0.04902 *
## log(CACr0)   0.071292   0.025461   2.800  0.00716 **
## edad         0.013201   0.007719   1.710  0.09320 .
## td           0.013989   0.010628   1.316  0.19383
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.513 on 52 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.2117, Adjusted R-squared:  0.1663
## F-statistic: 4.656 on 3 and 52 DF, p-value: 0.005887

shapiro.test(rstudent(modelofinal))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  rstudent(modelofinal)
## W = 0.95841, p-value = 0.05127

```

```
bptest(modelofinal)

##
## studentized Breusch-Pagan test
##
## data: modelofinal
## BP = 6.5082, df = 3, p-value = 0.08934
```

Selección hacia atrás (el modelo final es:)

```
modelofinal <- lm(log(aud.habla) ~ log(CACr0) , data = data2)
summary(modelofinal)

##
## Call:
## lm(formula = log(aud.habla) ~ log(CACr0), data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -0.92360 -0.40356 -0.08416  0.32751  1.30007
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  1.78865     0.15481   11.55 3.23e-16 ***
## log(CACr0)   0.07655     0.02560    2.99 0.00419 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.5252 on 54 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.1421, Adjusted R-squared:  0.1262
## F-statistic: 8.941 on 1 and 54 DF, p-value: 0.004192
```



## ANEXO 17

```

data <- read.csv("Tesis.csv")
data1 <- data[,-c(23:29,31)]
completos <- complete.cases(data1)
data2 <- data1[completos,]

modelo <- lm(aud.agudos~ CACr0+ TFG + edad + td + hd + pam, data2)
summary(modelo)

##
## Call:
## lm(formula = aud.agudos ~ CACr0 + TFG + edad + td + hd + pam,
##     data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -24.399  -9.589  -3.963   5.395  44.144
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -2.383e+01  3.278e+01  -0.727  0.4706
## CACr0        1.171e-03  8.593e-04   1.363  0.1791
## TFG         -7.035e-02  6.161e-02  -1.142  0.2591
## edad        4.571e-01  2.700e-01   1.693  0.0968 .
## td          1.817e-01  3.451e-01   0.527  0.6008
## hdSi       -3.231e+00  9.478e+00  -0.341  0.7347
## pam         2.381e-01  2.631e-01   0.905  0.3699
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 16.35 on 49 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.2015, Adjusted R-squared:  0.1037
## F-statistic: 2.061 on 6 and 49 DF,  p-value: 0.0751

library(car)
vif(modelo)

##      CACr0      TFG      edad      td      hd      pam
## 1.414773 1.576973 1.205409 1.075670 1.247939 1.054496

library(mgcv)

## Loading required package: nlme

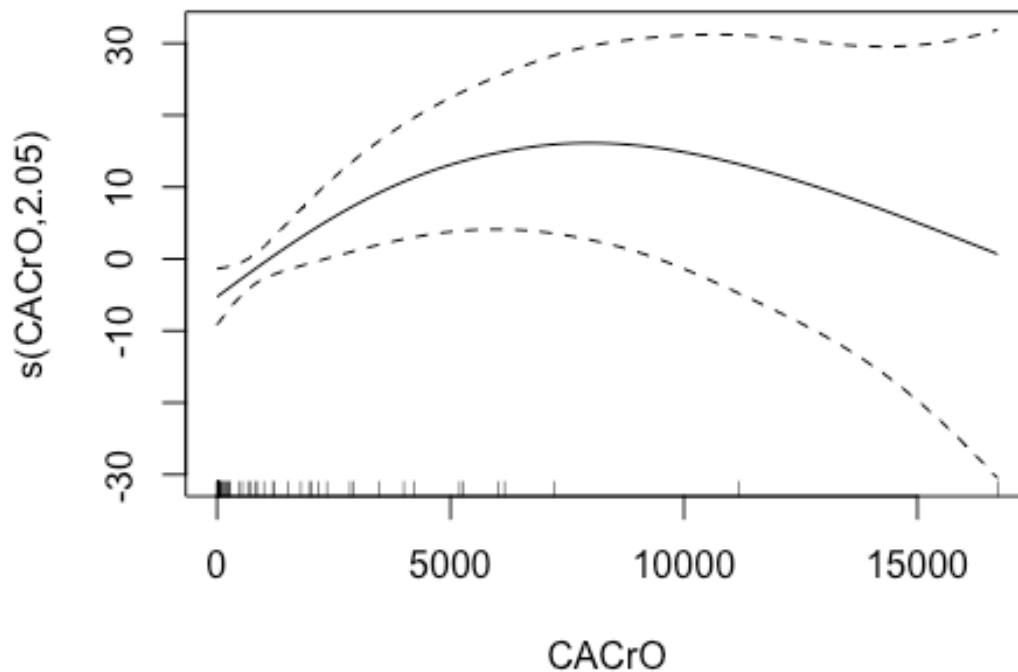
## This is mgcv 1.8-17. For overview type 'help("mgcv-package")'.

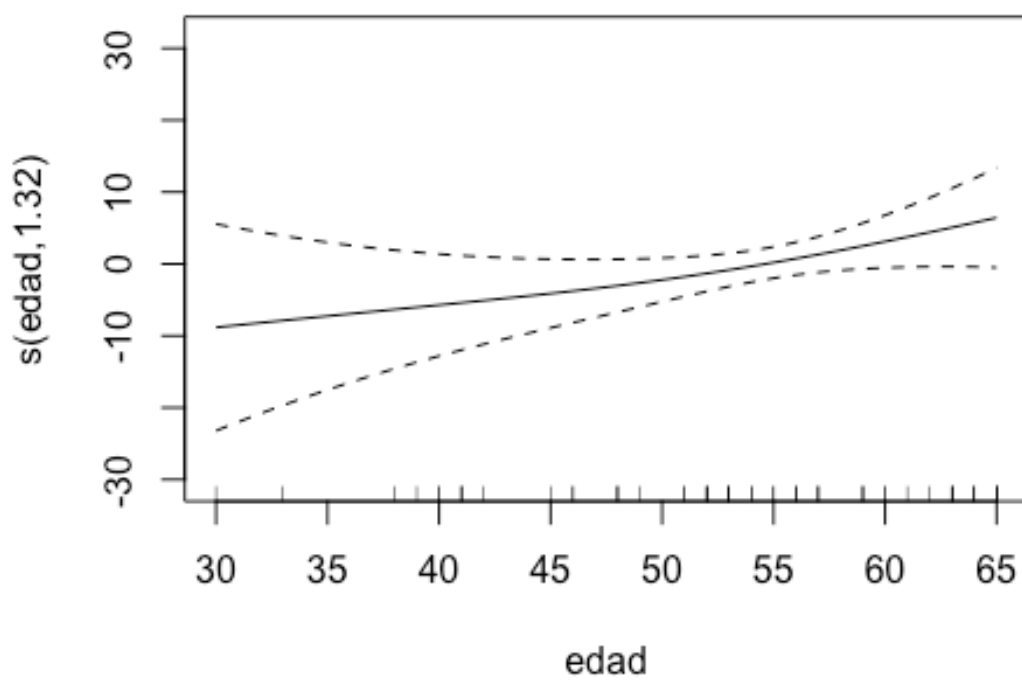
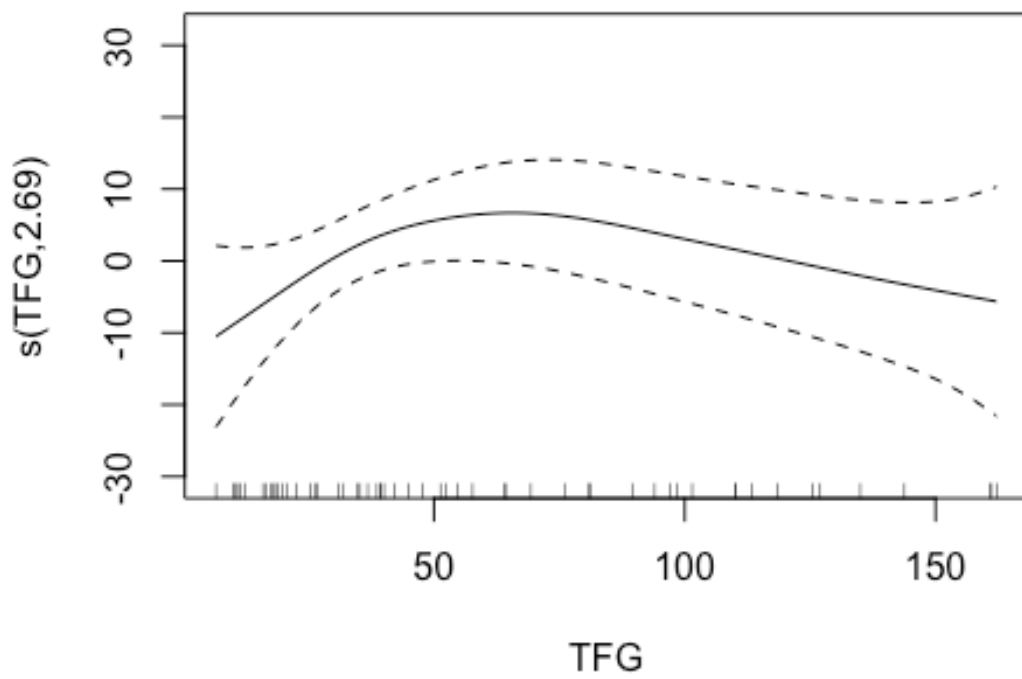
temp1 <- gam(aud.agudos ~ s(CACr0) + s(TFG) + s(edad) + s(td) + s(pam) +
hd, data=data2)
summary(temp1)

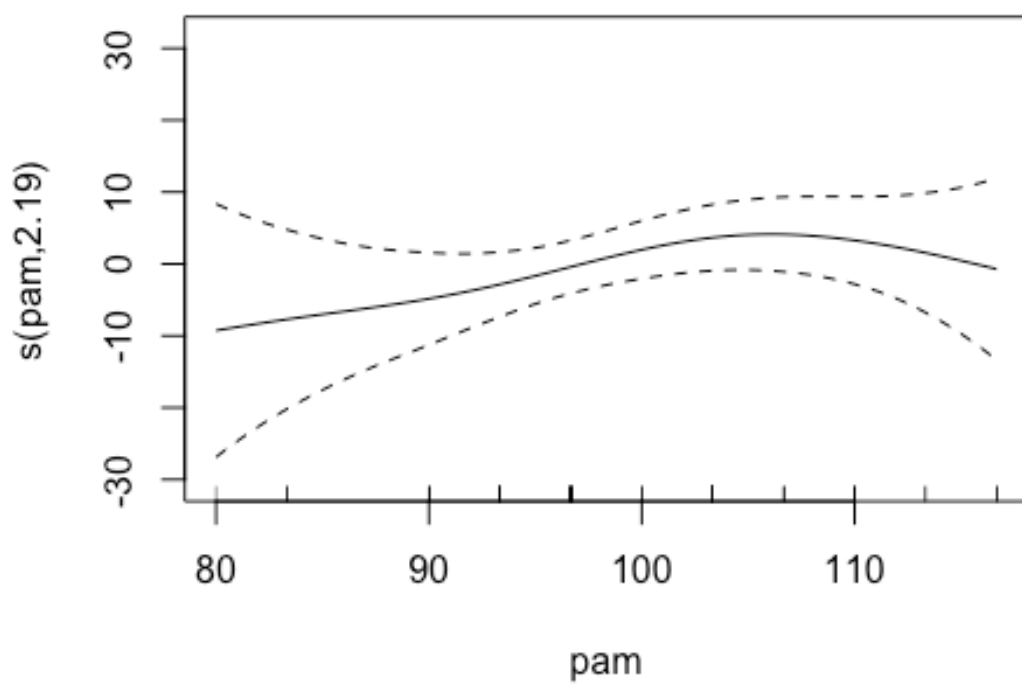
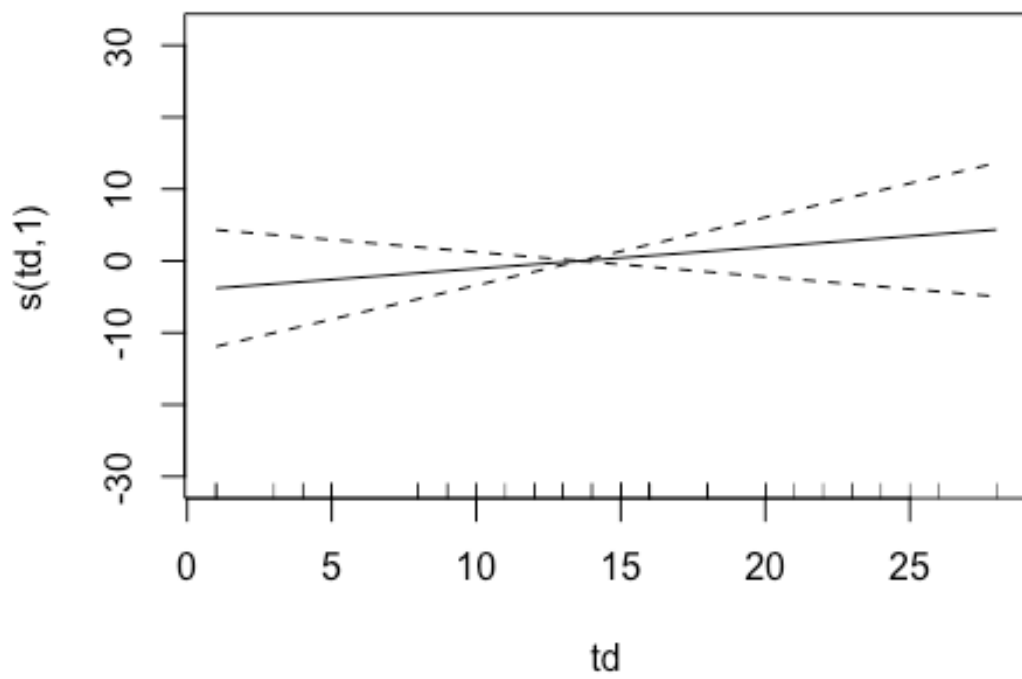
##
## Family: gaussian
## Link function: identity
##

```

```
## Formula:
## aud.agudos ~ s(CACrO) + s(TFG) + s(edad) + s(td) + s(pam) + hd
##
## Parametric coefficients:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  23.130      2.134  10.839 4.22e-14 ***
## hdSi         16.115     11.069   1.456  0.152
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Approximate significance of smooth terms:
##           edf Ref.df    F p-value
## s(CACrO)  2.054  2.493  3.322  0.0331 *
## s(TFG)    2.693  3.330  1.544  0.2055
## s(edad)   1.317  1.564  1.729  0.1411
## s(td)     1.000  1.000  0.875  0.3547
## s(pam)    2.188  2.735  1.034  0.3707
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## R-sq.(adj) =  0.263  Deviance explained =  40%
## GCV = 275.31  Scale est. = 219.99    n = 56
plot(temp1)
```







```

modelolog <- lm(aud.agudos~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad) + td + hd +
log(pam), data2)
summary(modelolog)

##
## Call:
## lm(formula = aud.agudos ~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad) +
##     td + hd + log(pam), data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -20.804  -9.517  -4.347   4.642  41.853
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -145.0576   128.0572  -1.133  0.26283
## log(CACr0)    3.1552     0.9699   3.253  0.00207 **
## log(TFG)      2.1472     3.6623   0.586  0.56036
## log(edad)    27.0226    11.9319   2.265  0.02799 *
## td           0.1912     0.3278   0.583  0.56245
## hdSi         1.5054     9.7150   0.155  0.87749
## log(pam)     7.5022     25.2519   0.297  0.76765
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 15.43 on 49 degrees of freedom
## Multiple R-squared:  0.2893, Adjusted R-squared:  0.2023
## F-statistic: 3.325 on 6 and 49 DF,  p-value: 0.007949

step(modelolog)

## Start:  AIC=312.96
## aud.agudos ~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad) + td + hd + log(pam)
##
##              Df Sum of Sq  RSS    AIC
## - hd           1     5.71 11666 310.99
## - log(pam)     1    21.00 11681 311.06
## - td           1    80.93 11741 311.35
## - log(TFG)     1    81.80 11742 311.35
## <none>                   11660 312.96
## - log(edad)    1   1220.52 12881 316.54
## - log(CACr0)   1   2518.43 14179 321.91
##
## Step:  AIC=310.99
## aud.agudos ~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad) + td + log(pam)
##
##              Df Sum of Sq  RSS    AIC
## - log(pam)     1    17.56 11683 309.07
## - td           1    76.39 11742 309.35
## - log(TFG)     1    82.10 11748 309.38
## <none>                   11666 310.99
## - log(edad)    1   1214.86 12881 314.54
## - log(CACr0)   1   2514.26 14180 319.92
##

```

```

## Step: AIC=309.07
## aud.agudos ~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad) + td
##
##           Df Sum of Sq  RSS    AIC
## - td      1    80.20 11764 307.46
## - log(TFG) 1    87.51 11771 307.49
## <none>                    11683 309.07
## - log(edad) 1   1221.18 12905 312.64
## - log(CACr0) 1   2761.46 14445 318.95
##
## Step: AIC=307.46
## aud.agudos ~ log(CACr0) + log(TFG) + log(edad)
##
##           Df Sum of Sq  RSS    AIC
## - log(TFG)  1    64.24 11828 305.76
## <none>                    11764 307.46
## - log(edad) 1   1183.15 12947 310.82
## - log(CACr0) 1   2822.85 14586 317.50
##
## Step: AIC=305.76
## aud.agudos ~ log(CACr0) + log(edad)
##
##           Df Sum of Sq  RSS    AIC
## <none>                    11828 305.76
## - log(edad)  1   1122.0 12950 308.84
## - log(CACr0) 1   3639.3 15467 318.78
##
## Call:
## lm(formula = aud.agudos ~ log(CACr0) + log(edad), data = data2)
##
## Coefficients:
## (Intercept)  log(CACr0)    log(edad)
##   -89.566         2.944         24.743

finallog <-lm(aud.agudos ~ log(CACr0) + log(edad), data = data2)
summary(finallog)

##
## Call:
## lm(formula = aud.agudos ~ log(CACr0) + log(edad), data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -24.866 -10.308  -4.474   5.913  40.480
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -89.5663    44.1056  -2.031 0.047313 *
## log(CACr0)   2.9437     0.7289   4.038 0.000175 ***
## log(edad)   24.7435    11.0354   2.242 0.029157 *
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##

```

```

## Residual standard error: 14.94 on 53 degrees of freedom
## Multiple R-squared: 0.2791, Adjusted R-squared: 0.2519
## F-statistic: 10.26 on 2 and 53 DF, p-value: 0.0001712

shapiro.test(rstudent(finallog))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  rstudent(finallog)
## W = 0.87283, p-value = 2.762e-05

library(lmtest)

## Loading required package: zoo

##
## Attaching package: 'zoo'

## The following objects are masked from 'package:base':
##
##   as.Date, as.Date.numeric

bptest(finallog)

##
## studentized Breusch-Pagan test
##
## data:  finallog
## BP = 4.2571, df = 2, p-value = 0.119

finallog <- lm(log(aud.agudos) ~ log(CACr0) + log(edad), data = data2)
summary(finallog)

##
## Call:
## lm(formula = log(aud.agudos) ~ log(CACr0) + log(edad), data = data2)
##
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -1.05275 -0.39588 -0.00038  0.40048  1.25146
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -3.08592    1.80452  -1.710  0.09310 .
## log(CACr0)   0.13986    0.02982   4.689 1.96e-05 ***
## log(edad)    1.33037    0.45150   2.947 0.00477 **
## ---
## Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
##
## Residual standard error: 0.6112 on 53 degrees of freedom
## Multiple R-squared: 0.357, Adjusted R-squared: 0.3327
## F-statistic: 14.71 on 2 and 53 DF, p-value: 8.273e-06

shapiro.test(rstudent(finallog))

```

```
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data:  rstudent(finalog)  
## W = 0.97732, p-value = 0.3704  
  
bptest(finalog)  
  
##  
## studentized Breusch-Pagan test  
##  
## data:  finalog  
## BP = 4.5763, df = 2, p-value = 0.1015
```