

151
2 ej.

RECIBIDA EN LA SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
MEXICO D.F. EL 20 DE MARZO DE 1990

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

EFFECTO DE LA ESTREPTOMICINA EN EL DESARROLLO

DEL OIDO INTERNO DEL CUY (Cavia cobayaL.)

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

BIOLOGO

P R E S E N T A

MARCO ANTONIO PAREDES ESPINOSA

México D. F.

1990

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
O I D O E X T E R N O.....	4
O I D O M E D I O.....	4
O I D O I N T E R N O.....	7
S I S T E M A V E S T I B U L A R.....	7
C E L U L A P I L O S A T I P O I.....	9
C E L U L A P I L O S A T I P O I I.....	12
S I S T E M A A U D I T I V O.....	12
C O C L E A.....	12
E P I T E L I O S E N S O R I A L D E L O R G A N O D E C O R T I.....	13
C E L U L A S P I L O S A S I N T E R N A S.....	13
C E L U L A S P I L O S A S E X T E R N A S.....	14
T R A N S D U C C I O N D E L A S C E L U L A S P I L O S A S.....	14
V I A S V E S T I B U L A R E S.....	17
S I S T E M A V E S T I B U L O - E S P I N A L.....	17
S I S T E M A V E S T I B U L O - O C U L A R.....	19
S I S T E M A V E S T I B U L O - C E R E B E L A R.....	22
D I V I S I O N V E S T I B U L O C E R E B E L A R.....	22
D I V I S I O N P A L E O C E R E B R A L.....	22
C O R T E Z A V E S T I B U L A R.....	24
R E F L E J O V E S T I B U L O - O C U L A R Y N I S T A G M U S.....	24

VIAS INVOLUCRADAS EN EL REFLEJO VESTIBULO-OCULAR.....	26
EVALUACION DE LA FUNCION VESTIBULAR.....	27
COMPENSACION VESTIBULAR.....	27
VIAS AUDITIVAS AFERENTES.....	30
VIAS AUDITIVAS EFERENTES.....	31
EVALUACION DE LA FUNCION AUDITIVA.....	31
DESARROLLO DEL OIDO HUMANO.....	32
DESARROLLO DE LA VESICULA OTICA.....	32
FORMACION DE LAS FIBRAS NERVIOSAS SENSORIALES.....	33
LA ESTREPTOMICINA.....	37
MECANISMO DE ACCION DE LA ESTREPTOMICINA.....	38
MATERIALES Y METODOS.....	40
MATERIAL BIOLOGICO.....	41
PROCEDIMIENTO PARA EVALUAR LA FUNCION VESTIBULAR.....	45
EVALUACION DE LA INTEGRIDAD DEL SISTEMA AUDITIVO.....	46
RESULTADOS.....	46
FUNCION VESTIBULAR.....	48
FUNCION AUDITIVA.....	51
DISCUSION.....	58
CONCLUSIONES.....	63
REFERENCIAS.....	67

Resumen

En los mamíferos terrestres el oído está formado por tres porciones: oído externo, el cual consta de la oreja y el conducto auditivo externo; oído medio formado por una cavidad que contiene a los huesecillos que conducen las vibraciones de los sonidos a la cóclea, porción auditiva ubicada en el oído interno, la cual se comunica con el vestibulo, órgano que suministra parte de la información necesaria que llega al SNC para el control del equilibrio y la postura.

En este trabajo se investigaron algunos parámetros fisiológicos relacionados con los efectos de la estreptomycin en el desarrollo postnatal del oído interno del cuy pigmentado (Cavia cobaya).

Para determinar el órgano blanco de la estreptomycin en el oído interno se evaluó sistemáticamente la integridad de la función vestibular y la función auditiva de cuyes tratados durante diferentes periodos (18, 22, 25, 30, 40, 42, 50, 57 y 93 días). La estreptomycin se aplicó por vía intramuscular diariamente a una concentración de 300.0 mg de estreptomycin disueltos en solución salina por Kg de peso.

Se encontró que, concomitante al tratamiento el reflejo vestibulo-ocular post-rotatorio (nistagmus) disminuyó paulatinamente y desapareció generalmente entre los 20 y los 30 días de tratamiento, mientras que la función auditiva no se alteró a los periodos de tratamiento mencionados.

Para estudiar la reversibilidad del tratamiento, éste se suspendió cuando la respuesta nistagmica desapareció y se continuó evaluando la función vestibular. Se encontró que

dependiendo de la duración del tratamiento el reflejo nistagmico se recuperaba espontáneamente alcanzando hasta un 60% del valor de los controles mientras que los animales tratados durante casi los mismos tiempos no presentaban nistagmo. La evaluación de la función auditiva de los grupos de cuyes tratados durante diferentes periodos (18, 22, 25, 30, 42, 50, 57 y 93 días) y de los mismos individuos una vez que recuperaron el reflejo nistagmico después de 22, 25 y 93 días de tratamiento no mostró diferencias significativas con respecto a los individuos control.

Estos resultados nos permiten concluir lo siguiente:

La estreptomycinina es un agente específicamente vestibulotóxico ya que la función auditiva no se alteró.

La reversibilidad de los efectos delétereos de la estreptomycinina están en función de la duración del tiempo de tratamiento y probablemente de la edad.

Con respecto al desarrollo postnatal de las especies precoces como el cuy, los resultados de la función vestibular presentados en este trabajo indican que los procesos de maduración continúan hasta alrededor de 5 días después del nacimiento tiempo al cual se establece una función vestibular parecida a la del adulto. Aun cuando se observó una disminución paralela de los movimientos oculares y la duración de estos con forme a la edad, cuando se calcula como, frecuencia (número de movimientos por segundo) no resulta una gran variación después de los 5 días de edad.

INTRODUCCION

El sistema que mantiene y controla la posición del cuerpo en el espacio es multimodal. En él participan receptores visuales, somáticos y de manera más importante los receptores vestibulares, permitiendo mantener la vista fija en algún objeto mientras la cabeza o todo el cuerpo están en movimiento (1,2,3) (fig.1).

Los organismos también requieren para su supervivencia de información sobre su medio. La audición no solo permite la comunicación entre los individuos si no que en ausencia de visión y a través de grandes distancias informa sobre la presencia de peligros potenciales, de posibles presas o de la pareja.

En todos los mamíferos terrestres el oído esta formado por tres partes denominadas oído externo, oído medio, y oído interno (4,5,6,7) (fig. 2).

El oído externo comprende el meato auditivo externo (oreja), el conducto auditivo externo, que se extiende en sentido profundo en el hueso temporal, y el tímpano, éste limita la parte interna del conducto auditivo externo. En el humano el oído medio es una cavidad de forma biconcava (8,9), cuya pared externa es la membrana del tímpano y la pared interna es la superficie externa del oído interno. La membrana timpánica se comunica al oído interno por medio de una cadena de tres huesecillos denominados martillo, yunque y estribo (fig. 2).

El oído interno comprende al laberinto membranoso ubicado dentro del laberinto óseo, prácticamente esculpido en el hueso temporal (5).

Oído Externo.

Conducto auditivo externo: Es un tubo de 25.0 mm de longitud y se extiende desde la oreja hasta la membrana timpánica. El tercio anterior es cartilaginoso, los restantes son óseos (8) El conducto está revestido por piel fina sin tejido subcutáneo, en la porción interna se encuentran pelos asociados a glándulas sebáceas y seruminosas (2,4,7) (fig. 2).

Membrana Timpánica: Está formada por fibras musculares transversales y radiales recubiertas por piel fina delgada. Tiene forma oval y ligeramente cónica, y está unida al martillo. La transferencia de energía de la membrana timpánica a la ventana vestibular se ve favorecida principalmente a que la membrana timpánica tiene un área aproximadamente 18 veces mayor a la ventana vestibular en la cual se une el estribo (6,7) (fig. 2).

Oído Medio.

Comprende una cavidad en el hueso temporal y un conducto que la une a la nasofaringe, la trompa de Eustaquio. Esta cavidad está atravesada por los huesecillos del oído medio (martillo, yunque y esribo), los cuales son amedulados y están suspendidos por ligamentos finos del techo (8). su función es transmitir las vibraciones de la membrana timpánica al oído interno (fig.2).

Tanto la membrana timpánica como el martillo y el estribo tienen cada uno inserto un músculo, inervado por una rama del nervio trigémino y nervio facial respectivamente. Estos músculos protegen al oído de sonidos muy intensos, su contracción tiene acción amortiguadora. Cuando decrece la tensión los músculos se relajan y los sonidos se amplifican hasta 50 veces (5).

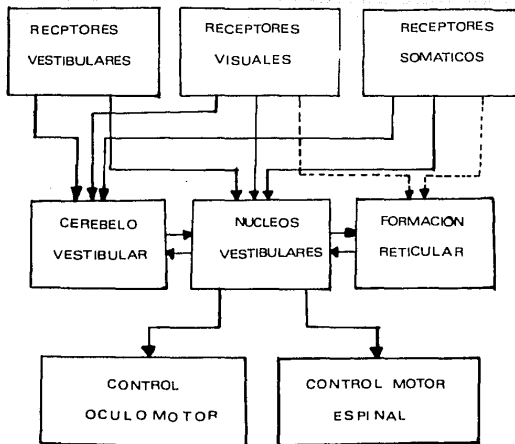


Fig. 1. Diagrama que esquematiza las partes periféricas y centrales que intervienen en el control de la orientación y el equilibrio. Las líneas punteadas representan vías que probablemente también intervengan en la función vestibular (Parker, 1981 [2]).

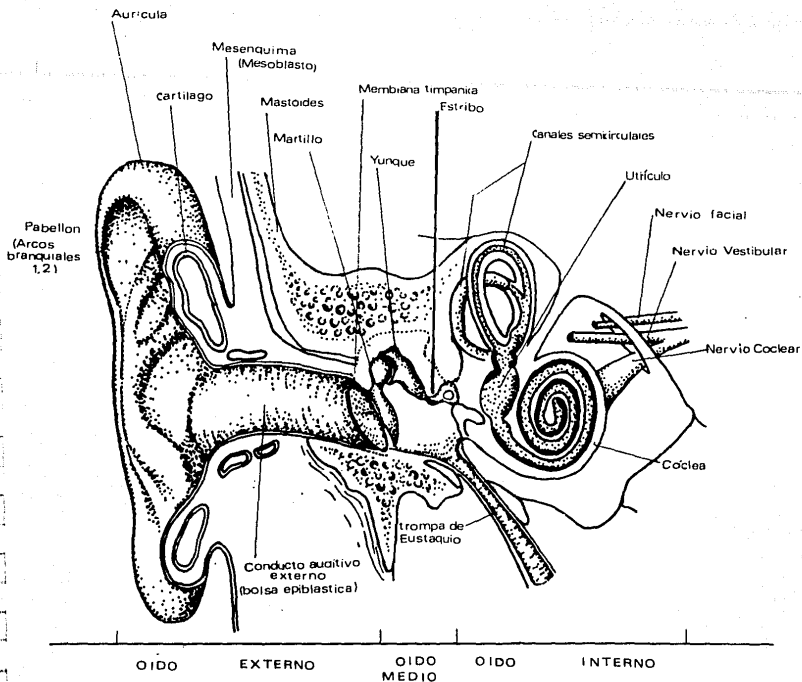


Fig. 2 Esquema del oído humano y las partes que lo componen. Entre parentesis se indica su origen embriológico (Aroux y Haegel [36] 1970).

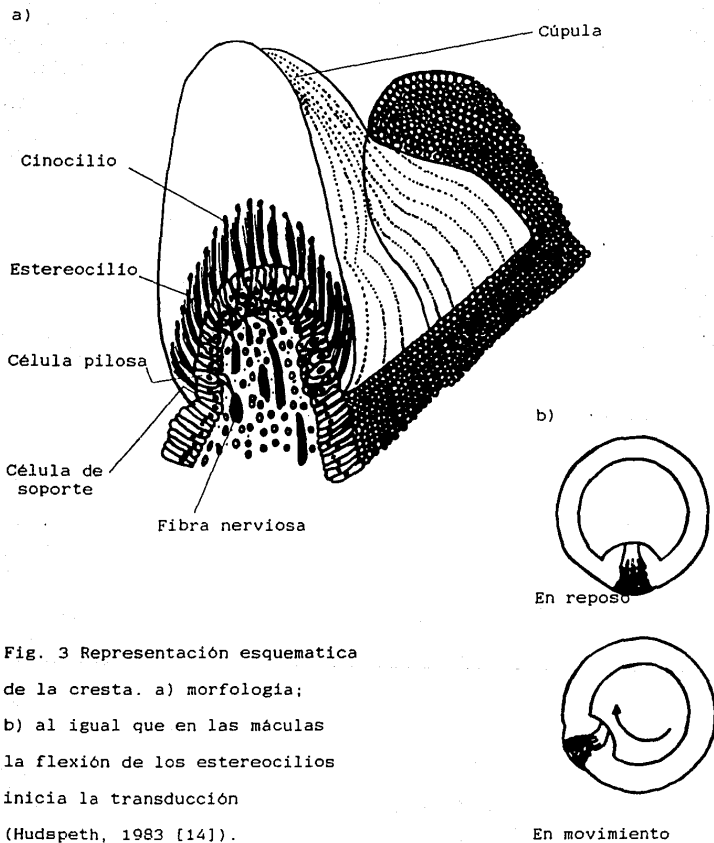
Oído interno.

Sistema Vestibular.

Dentro del laberinto óseo se encuentra suspendido el laberinto membranoso por un líquido denominado perilinfa, a su vez el laberinto membranoso contiene endolinfa, líquido rico en K^+ y pobre en Na^+ (11). El laberinto membranoso está formado por el vestibulo y la cóclea e inervados por la división respectiva del nervio VIII craneal (fig. 2).

El vestibulo consta de tres canales semicirculares y dos sacos denominados utrículo y sáculo (fig. 2). Los canales semicirculares poseen en uno de sus extremos un ensanchamiento denominado ampolla, en su interior se encuentra una estructura denominada cresta, formada por el epitelio sensorial, cubierto por la cúpula, compuesta por mucopolisacáridos, principalmente (12,13). El utrículo y sáculo poseen una area sensorial denominada mácula formada por un epitelio sensorial que está cubierto por dos capas una gelatinosa y sobre ésta una de cristales de carbonato de calcio (fig. 3, 4).

El epitelio sensorial está formado por dos tipos de células sensoriales (4, 11), la célula pilosa tipo I (CPT-I) y la célula pilosa tipo II (CPT-II) (fig. 5), separadas entre si por las células de soporte. En su parte apical presentan prolongaciones citoplasmáticas (pelos sensorios o estereocilios) y un cilio verdadero (cinocilio). El arreglo asimétrico del cinocilio y los estereocilios es muy importante para la transducción pues la flexión de los mismos genera o deprime un potencial de receptor (dependiendo si ésta flexion es hacia o en posición contraria al cinocilio).



Los pelos sensorios o estereocilios son prolongaciones citoplasmáticas rígidas ya que contienen filamentos de actina (14, 15, 16). El cinocilio es un cilio verdadero, parte del cuerpo basal y su arreglo interno es de tipo 9+2 (14,17).

A pesar de que el sistema que controla y mantiene la posición del cuerpo en el espacio, es multimodal la información principal se recibe del vestíbulo (fig. 1).

Las máculas del utrículo y sáculo detectan cambios en la aceleración lineal de la cabeza y la fuerza de gravedad, debido a que con el desplazamiento, la capa otolítica actúa como masa inercial flexionando en algún sentido a los estereocilios (fig. 3,4).

Los canales semicirculares están colocados ortogonalmente entre si e informan al sistema nervioso central (SNC) de cambios en la aceleración angular de la cabeza. En las crestas ahora la masa inercial es la cúpula (capa gelatinosa formada por mucopolisacaridos principalmente) la cual es desplazada por la endolinfa (fig. 3).

Célula pilosa tipo I.

Estas células tienen forma de botella con la parte inferior redondeada y un cuello angosto. Apicalmente los estereocilios parten de la cutícula, el cinocilo del cuerpo basal donde no hay cutícula, generalmente su punta es bulbosa pero varía entre las especies (4,16). El núcleo es ovoide, el complejo de Golgi se encuentra por encima de este, infranuclearmente está el retículo citoplasmático y agrupaciones de ribosomas. Un caliz aferente envuelve a la célula y los botones sinápticos eferentes contactan este cáliz. Como se aprecia en la figura. Entre la membrana de la

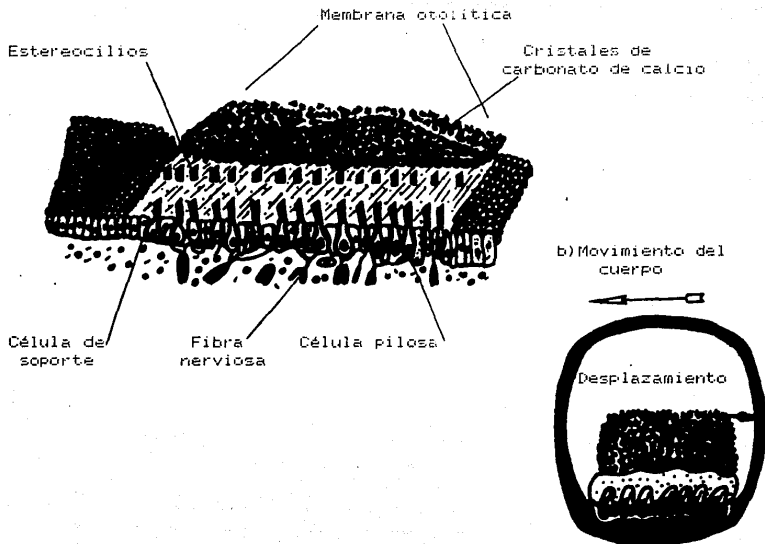


Fig. 4. Representación esquemática de los órganos otolíticos del utrículo y del saculo, a) estructura; b) la transducción se desencadena cuando la masa inercial (membrana otolítica) desplaza los estereocilios (Hudspeth, 1983 (14)).

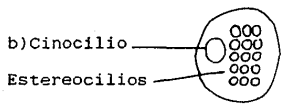
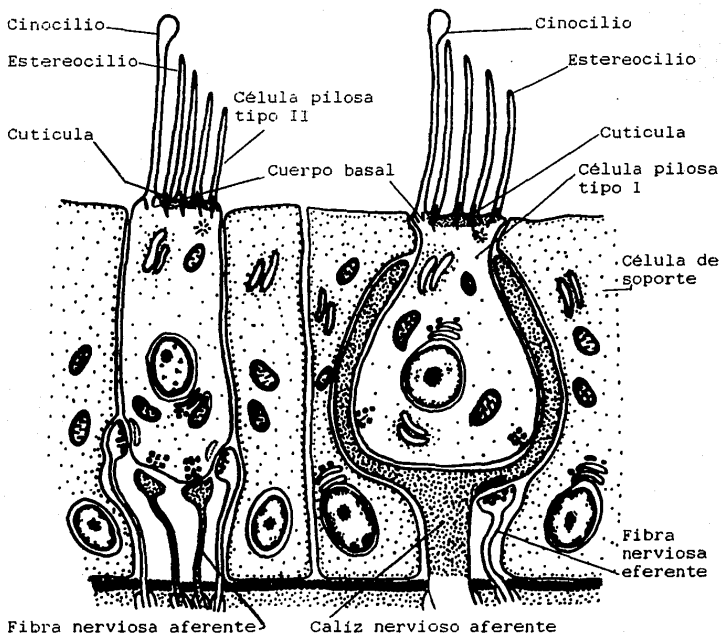


Fig. 5 a) Esquema de las células sensoriales tipo I y tipo II del epitelio sensorial vestibular y sus inervaciones; b) corte transversal de la parte apical, representa el arreglo de los estereocilios (Gacek, 1974 [20]).

célula pilosa y del cáliz existe un espacio de alrededor de 200 Å a lo que sugiere una sinapsis de tipo químico (18,19,20).

Célula Pilosa tipo II.

Esta célula tiene forma cilíndrica; de la cutícula sobresalen los estereocilios y del cuerpo basal su cinocilio. Las mitocondrias se encuentran esparcidas principalmente en la porción superior de la célula, el complejo de Golgi se encuentra en la parte supranuclear; infranuclearmente se encuentra abundante retículo citoplásmico. Las terminales tanto aferentes como eferentes hacen sinapsis directamente con la membrana de la célula pilosa (19, 20, 21) (fig. 5).

Sistema Auditivo

Cóclea.

La cóclea es un conducto que se ensancha, alargándose y enrollándose sobre sí mismo dando lugar a su forma de caracol. Casi en toda su longitud esta dividida en tres conductos, denominados también canales o rampas, la coclear, la vestibular y la timpánica. A lo largo del ducto coclear se encuentra el órgano de Corti, formado por un epitelio sensorial en el que se encuentran las células pilosas externas e internas (fig. 6).

Las rampas vestibular y timpánica contienen perilinfa, líquido rico en Na^+ y pobre en K^+ . Ambas se comunican en el ápice del caracol por medio de un orificio pequeño denominado helicotrema.

La rampa coclear contiene endolinfa, la cual está compuesta principalmente de K^+ y en menor cantidad de Na^+ (6,10,11).

Las ondas de presión del aire provocadas por los sonidos chocan con la membrana timpánica; ésta transfiere los sonidos en forma de vibraciones a la membrana de la ventana oval por medio

de los tres huecesillos, generándose ondas de presión que viajan a través de la perilinfia y causan ondulaciones de la membrana basilar (fig. 7) .

La membrana tectoria no toca a los estereocilios, es la membrana basilar quien al moverse ondulatoriamente flexiona los estereocilios de las células pilosas contra aquella despolarizando o hiperpolarizando a la célula (fig. 6) .

Epitelio sensorial del Organo de Corti.

Está formado por células pilosas internas (cpi) y células pilosas externas (cpe), reciben este nombre de acuerdo a su posición con respecto al modiolo. En su parte apical se proyectan los estereocilios y un cinocilio y en la basal están contactadas por sinapsis. Es importante señalar que el 95% de las terminales aferentes hacen sinapsis con las cpi. El arreglo de los estereocilios de las cpi y cpe es diferente; en las cpe forman algo parecido a una W o V, mientras que en las cpi es una hilera casi recta; las cpe forman de 3-5 hileras dependiendo de la especie (4, 5, 11), vease la figura 6 .

Células Pilosas Internas.

Tienen forma oblongada, cuello largo y angosto, base amplia y oval (fig. 6) . De la placa cuticular derivan los estereocilios. En la región infra-cuticular hay abundante retículo endoplásmico liso y muchas mitocondrias, también pocos cuerpos multivesiculares, pocos lisosomas y algunos granulos de lipofuccina. En la región supranuclear se encuentra el complejo de Golgi. El núcleo está rodeado por una fina red de cromatina (11, 12) .

Células Pilosas Externas.

Tienen forma cilíndrica, con su base redondeada; la parte apical, posee una cutícula con estereocilios, hay acúmulos de mitocondrias, especialmente bajo el cuerpo basal, lisosomas y gránulos de lipofuccina. El núcleo está en la porción basal de la célula, la parte infranuclear es rica en mitocondrias y su aglomeración recibe el nombre de cuerpos de Retzius (4, 11, 12). Es importante hacer notar la carencia en ambas células, de un cinocilio, que solo existe en etapas tempranas del desarrollo.

Transducción de las Células Pilosas.

Las células pilosas del oído interno son transductores de estímulos mecánicos a respuestas eléctricas (14, 15, 16, 22).

Aunque los estereocilios varían considerablemente en forma de órgano a órgano y de especie a especie, las características de la estructura general se conservan a través de los vertebrados (4, 11, 21).

El cinocilio en las células pilosas del órgano de Corti de los mamíferos parece no ser necesario para la transducción dado que desaparece en estado adulto (4, 13, 16).

La flexión de los estereocilios hacia el estereocilio genera un potencial de receptor y un movimiento en sentido contrario hiperpolariza a la célula (15, 16, 17, 22). La hipótesis más aceptada para explicar estos efectos, de acuerdo a numerosas observaciones, consiste en que el desplazamiento de los estereocilios muy rápidamente abre y cierra canales principalmente para cationes monovalentes como el K^+ ubicados en la parte apical de la célula pilosa. La corriente de K^+ , entonces, despolariza a la célula invirtiendo su potencial de membrana de -70 mV a $+20$ mV,

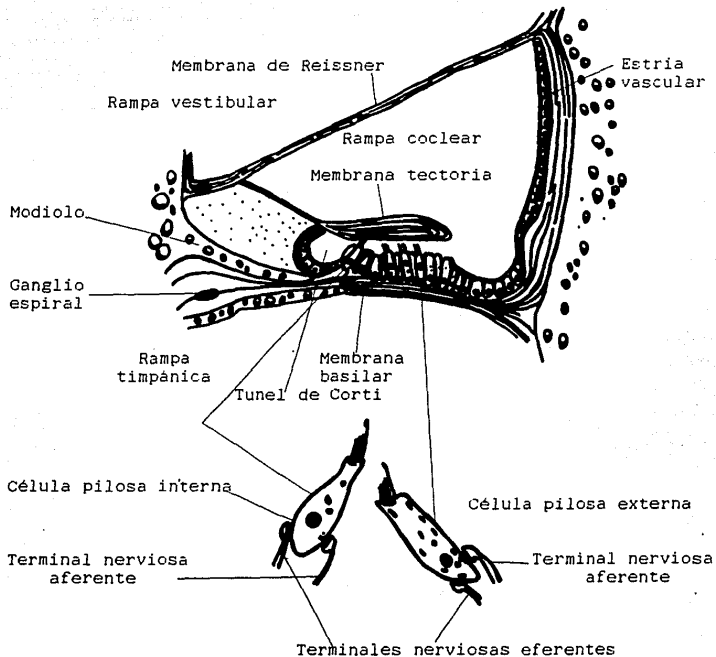


Fig. 6. Representación esquemática de la morfología del órgano de Corti y de las células sensoriales (Shepherd, 1983 [5]).

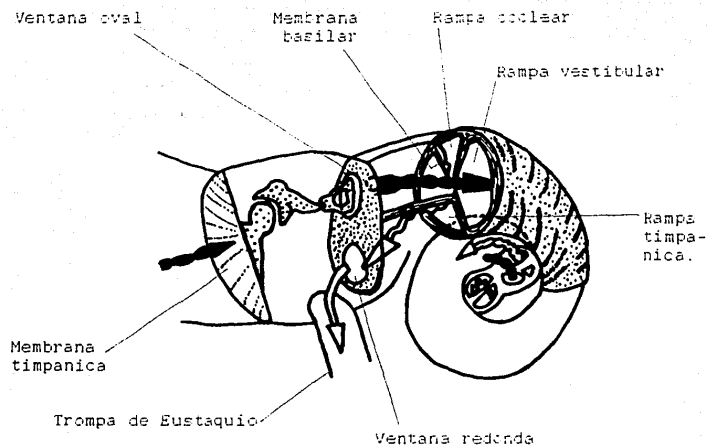


Fig. 7. Representación esquemática de la conducción de los sonidos en el oído interno; las ondas de presión viajan a lo largo de la rama vestibular, en la parte apical de la coclea hay comunicación a la rama timpánica que funciona como vía de liberación de estas ondas (Aroux y Haegel, 1970 [36]).

En la coclea las ondas de presión desplazan a la membrana basilar provocando la flexión de los estereocilios contra la membrana tectoria generando la excitación de las células pilosas (Hudspeth, 1985 [16]). La flecha oscura representa el ingreso de las ondas de presión a la coclea y la flecha clara representa la salida de estas ondas, hasta su disipación mediante el desplazamiento de la membrana de la ventana redonda.

permitiendo el ingreso de iones Ca^{++} a través de canales sensibles a cambios de voltaje, este catión promueve la liberación de la sustancia neurotransmisora (fig. 8)

La repolarización gradual de la membrana, se iniciaría por la salida de K^+ a través de canales sensibles al calcio, ocasionando poco a poco el cierre de los canales de calcio sensibles a voltaje. La captura de calcio mediante el retículo y la mitocondria además de su expulsión del interior de la célula restablecerían su concentración intracelular normal.

Vías Vestibulares.

Las fibras aferentes forman parte de la división vestibular del VIII par craneal. Existen aproximadamente 20 000 fibras en cada vestibulo de los mamíferos incluyendo al hombre (7). Las fibras aferentes penetran al tallo cerebral y algunas se dirigen al vestibulocerebelo, pero la mayoría a alguno de los cuatro núcleos vestibulares (-superior, medial, lateral e inferior-) situados en la parte dorso lateral del puente y del bulbo raquídeo. De estos núcleos se proyectan fibras a cuatro sistemas principales, que más adelante se describen. Los núcleos vestibulares también reciben y envían fibras a la médula espinal, cerebelo y la formación reticular pontina (15) (fig. 9).

Sistema vestibulo-espinal.

Es importante para el tono muscular de todo el cuerpo y consta de fibras que provienen de los núcleos vestibulares medial y lateral. Estas fibras dan lugar a dos tractos, el tracto vestibulo-espinal medial y el lateral que inervan motoneuronas de las extremidades (5) (fig. 10).

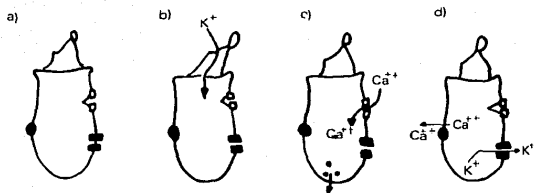


Fig. 8. Transducción en la célula pilosa. a) Potencial de reposo a -60 mV; b) flexión de los estereocilios e ingreso de iones K^+ , por canales ubicados en la parte apical, generándose un potencial de receptor; c) el ingreso de iones calcio por canales sensibles a voltaje y su participación en la liberación de neurotransmisor; d) cierre de los canales para el potasio y salida de este ion por canales dependientes de calcio y repolarización de la célula pilosa (adaptado de Hudspeth 1987 [16]).

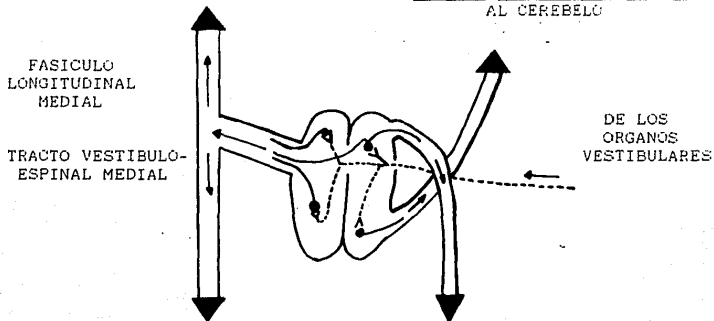
Sistema Vestibulo-ocular.

Los ojos se mueven en diferente dirección gracias a la participación de cuatro pares de músculos extraoculares: los oblicuos, el superior (nervio IV) e inferior (nervio III), los músculos recto lateral (nervio VI) , los músculos rectos mediales (nervio III) y los rectos superior e inferior (nervio III) (fig. 11). El sistema vestibulo ocular permite que se pueda mantener la vista fija en algún objeto en movimiento o estático, aún estando la cabeza en movimiento. Este sistema también participa en la generación de respuestas oculares reflejas provocadas por movimientos de la cabeza. El sistema vestibulo cerebelar participa modulando las respuestas reflejas producidas por movimiento oculares compensatorios. Aunque indirectamente, el sistema vestibular participa en el control de la fijación visual, por medio del núcleo intersticial de Cajal, el cual recibe entrada de la corteza frontal y del núcleo vestibular, y envía fibras excitatorias a los núcleos oculomotor (III par) y troclear (VI par) que producen movimientos oculares verticales y oblicuos, y a interneuronas inhibitorias en el núcleo vestibular medial, lo cual produce disminución de la actividad vestibulo-ocular (2,5,23) (fig. 11).

Sus vías eferentes se forman por fibras que provienen de los núcleos vestibulares lateral y superior formando el fascículo longitudinal medial que inerva motoneuronas extraoculares de los núcleos de los nervios III, IV y VI (fig. 11).

SISTEMA VESTIBULO-OCULAR
A NUCLEOS QUE CONTROLAN
MOTONEURONAS EXTRACULARES
(III, IV, VI)

SISTEMA VESTIBULO-CEREBELAR
AL CEREBELO



A MOTONEURONAS DEL
CUELLO Y TRONCO

A MOTONEURONAS DE LOS MIEMBROS

SISTEMA VESTIBULO ESPINAL

Fig. 9. Divisiones de los nucleos vestibulares y sus principales vias de salida (Shepherd, 1983 [5]). Las flechas indican la direcci3n de los estimo3los.

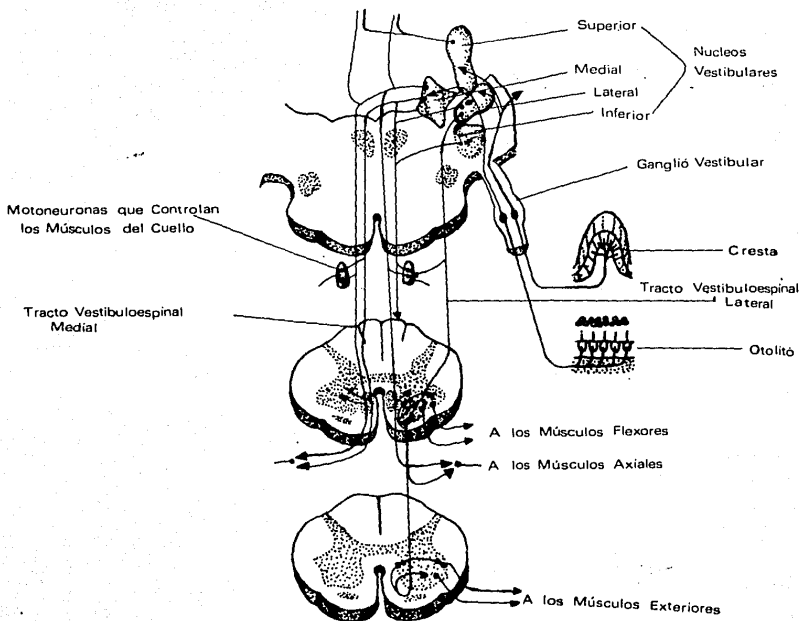


Fig. 10. Los cuatro nucleos vestibulares se encuentran en la parte dorsolateral del puente y el bulbo raquídeo. El esquema muestra las proyecciones de estos nucleos a la médula espinal via el tracto vestibulo espinal lateral y el tracto vestibuloespinal medial (Netter, 1983 [1]).

Sistema Vestíbulo-cerebelar.

El sistema vestibular está en comunicación con el vestibulocerebelo y el paleocerebelo a través de circuitos complejos que a continuación se mencionan, y se esquematizan en la figura 12.

División vestibulocerebelar: A través del cuerpo yuxtarréstiforme (porción medial del pedúnculo cerebelar inferior) pasan fibras primarias del nervio vestibular y fibras secundarias principalmente de los núcleos vestibulares medial e inferior y cursan como fibras musgosas hacia las células granulares del cerebelo, las cuales producen patrones ordenados de actividad en las células de Purkinje (15).

División paleocerebelar: Las células de Purkinje del cerebelo vestibular y del vermis emiten impulsos inhibidores hacia el núcleo fastigial y hacia el núcleo vestibular lateral. El núcleo fastigial proyecta fibras que conducen impulsos excitadores a porciones de cada núcleo vestibular ipsilateral y contralateral, y a la formación reticular pontina. Los núcleos vestibulares reciben probablemente la mayor parte de sus impulsos desde el cerebelo a través del núcleo fastigial (1, 5).

El cerebelo-vestibular influye principalmente en la coordinación de los músculos axiales del cuello y de la columna vertebral, que mantienen el equilibrio y la postura, a través del núcleo vestibular lateral y medial, el tracto vestibulo-espinal lateral y medial, el núcleo reticularis pontis caudalis y el tracto retículo espinal.

La división paleocerebelar parece estar regulando la actividad vestibular en respuesta a información de la médula espinal.

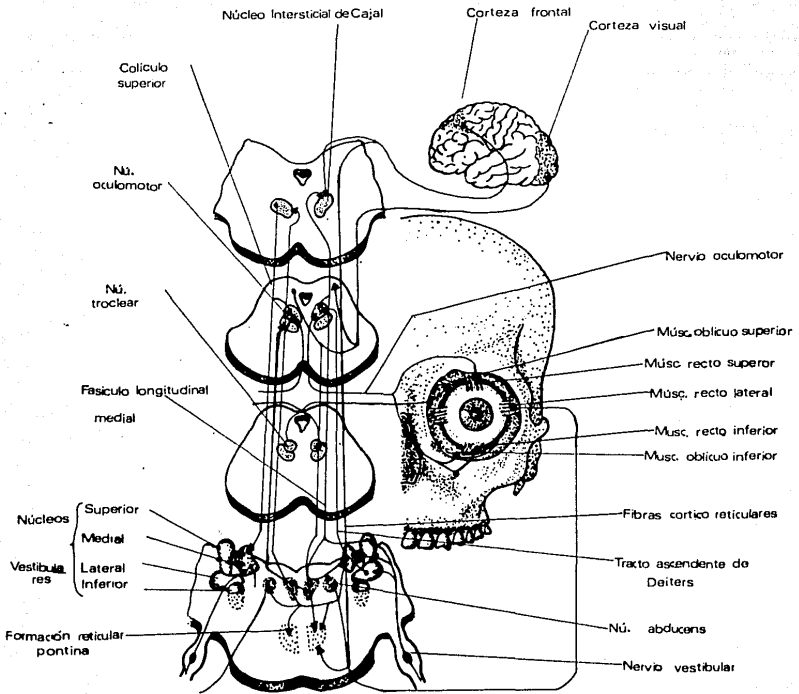


Fig.11. Esquema que ilustra la participación del vestibulo en el control de los movimientos oculares. La proyección vestibular permite que al mover la cabeza se activen en forma automática los núcleos oculomotores. El vestibulocerebelo modula este reflejo (Netter, 1993 [1]).

Corteza Vestibular.

Un pequeño número de fibras ascienden desde los núcleos vestibulares para terminar en una pequeña parte del núcleo ventral posterior del tálamo. Desde aquí parte una proyección a una pequeña región de la corteza somatosensorial. Se supone que esta parte de corteza esta involucrada en la conciencia de la percepción del equilibrio y los movimientos que se originan de entradas vestibulares.

Reflejo vestibulo-ocular (RVO) y nistagmus.

El RVO es un movimiento ocular compensatorio a los movimientos de la cabeza, por ejemplo, cuando la cabeza gira, los ojos se mueven en sentido contrario para mantener fija la mirada en algún punto. Esto es debido a que cuando se rota la cabeza hacia un lado, causa que el movimiento neto de la endolinfa sea en sentido contrario en ambos canales sólo que en uno causa un incremento del disparo del potencial de acción y en el otro una disminución, es decir una hiperpolarización. El resultado es como vemos en la figura 13, un movimiento ocular lento en dirección contraria a la rotación y uno rápido en dirección similar a ella.

El reflejo nistágmico, está constituido por dos componentes en sucesión; en el primero los ojos se mueven lentamente (fase lenta) y en el segundo se mueven rápidamente (fase rápida). En el caso del reflejo nistágmico optocinético (el que ocurre cuando el individuo en posición fija recibe un estímulo de un objeto que rota en su derredor) y en el post-rotatorio la fase lenta es en dirección contraria a la estimulación y la fase rápida es en sentido opuesto. El nistagmus post-rotatorio se

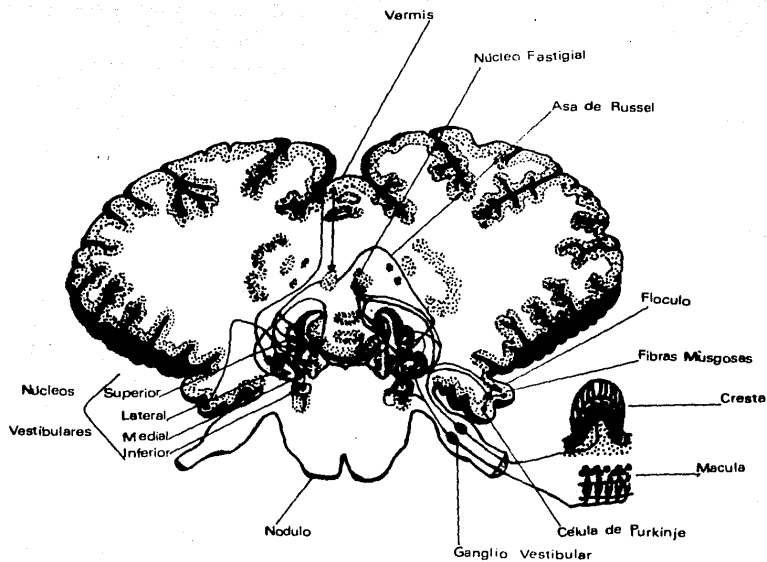


Fig. 12 El vestibulocerebelo recibe fibras directamente del nervio vestibular, sus axones terminan en las neuronas granulares, estas descargan en las células de Purkinje. La información visual que llega a este circuito es importante en los cambios compensatorios de los movimientos reflejos (Netter, 1983 [1]).

denomina también reflejo vestibulo-ocular post-rotatorio (RVOPR)
(1, 5, 9, 24, 25)

Vías involucradas en el RVOPR.

En la generación del RVOPR participan diferentes estructuras. Tanto la fase lenta como la rápida son producto de la estimulación diferencial de los órganos sensoriales de los canales semicirculares. La fase lenta se inicia debido a la contracción de los músculos recto medial y recto lateral; el primero controlado por motoneuronas del mesencéfalo y el segundo por las motoneuronas del núcleo abducens. El núcleo abducens del lado izquierdo y la formación reticular pontina son activadas contralateralmente por fibras de los núcleos vestibulares medial y lateral, del lado derecho; éstos reciben información excitadora del canal excitado, mientras que el núcleo abducens derecho está inhibido por ausencia de estimulación de la ampolla del canal semicircular deprimido y por una fibra inhibitoria del núcleo vestibular medial derecho (fig. 13). La fase rápida se inicia debido a la activación del centro sacádico en la formación reticular pontina el cual inhibe a los núcleos vestibulares del lado derecho y al núcleo abducens izquierdo y simultáneamente excita al núcleo abducens del lado derecho, finalmente ocasiona que se contraigan únicamente los músculos recto lateral y recto medial anteriormente inactivos, produciéndose un movimiento ocular rápido en sentido contrario a la rotación.

Evaluación de la función vestibular.

Las técnicas que se emplean consisten básicamente en estimular de alguna manera, el sistema vestibular y registrar diferentes parámetros electrofisiológicos (amplitud, latencia, ganancia, etc.). La respuesta motora ocular, refleja el estado funcional del sistema vestibulo-ocular, pero fundamentalmente de la porción sensorial vestibular (2, 9, 25, 26, 27).

Las pruebas más utilizadas para evaluar el estado funcional del vestibulo son las siguientes:

A) Prueba rotacional: esta prueba consiste en inmovilizar al sujeto en una plataforma giratoria rotándolo durante cierto tiempo en la obscuridad. De acuerdo a la posición de la cabeza, ciertos organos sensoriales del vestibulo son estimulados. El nistagmus se inicia cuando se detiene súbitamente la rotación, (fig. 13). (2, 6, 27).

B) Prueba calórica: consiste en bañar, ya sea con agua fría o tibia, el conducto auditivo externo, lo cual provoca cambios de densidad y corrientes de convección de la endolinfa, desplazando la cupula y estimulando a las células sensoriales de la ampolla del canal semicircular horizontal, ya que éste es el más próximo. Concomitante a la irrigación se generan movimientos oculares nistágmicos que indican el estado funcional de la ampolla (2,6)

C) Prueba optocinética: esta prueba consiste en mantener fija la cabeza del sujeto mientras las paredes giran a su alrededor, al finalizar los giros se manifiesta el nistagmus (2, 26).

Compensación vestibular.

Dado que el sistema vestibular participa en el control de la posición del cuerpo en el espacio y la estabilización de la vista

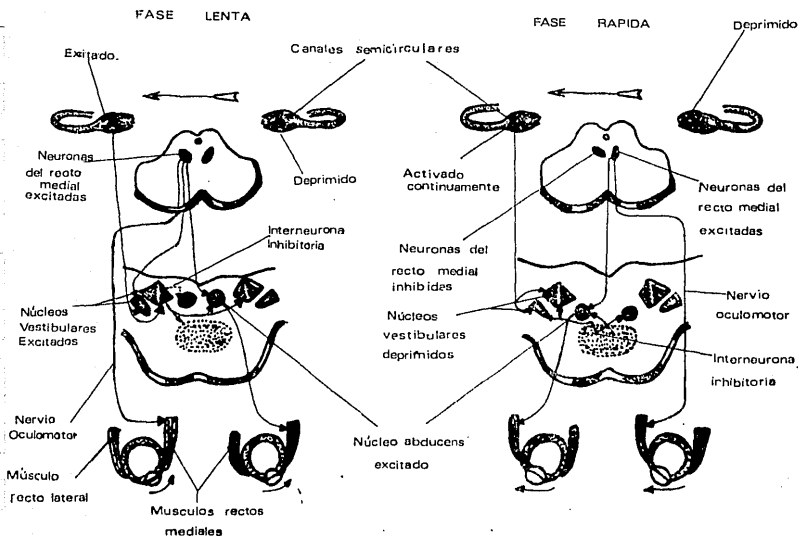


Fig. 13. El reflejo nistágmico es producto de la estimulación diferencial de los órganos vestibulares que provocan en forma coordinada la contracción de los músculos oculares. En seguida de una estimulación rotatoria los ojos se mueven en dirección opuesta a la aceleración, tendiendo a preservar la fijación visual; después de este movimiento viene uno más lento en sentido contrario. La sucesión de ambas fases es lo que se denomina nistagmo (Netter, 1983 [1]).

cuando la cabeza está en movimiento o en reposo, la ausencia de la información vestibular desencadena una serie compleja de procesos plásticos compensatorios sobre otras informaciones sensoriales (23, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Se piensa que en daños parciales como la lesión vestibular unilateral, los circuitos vestibulares contralaterales sanos y en particular la comisura vestibular (vías que conectan los núcleos vestibulares de cada lado), incrementan su eficiencia con el tiempo, resultando en un restablecimiento de la eficiencia al estimular el lado dañado (29, 31).

Las fuentes sensoriales que compensan hasta cierto límite las lesiones vestibulares, son la vista, algunos receptores propioceptivos de uniones musculares y husos musculares del cuello (reflejo cervico-ocular o COR), los cuales tienen aferencias a los núcleos vestibulares, así como los receptores propioceptivos del resto del cuerpo (29, 23). Fenzel (1985) en humanos y Dichanz (1973) y colaboradores en el mono, han demostrado que la actividad y la eficiencia del COR aumenta significativamente en casos de lesión vestibular uni o bilateral (23). Empleando la técnica de la 2-deoxi-D-glucosa (isómero que no se oxida) marcada se ha demostrado asimetría de la actividad metabólica en los núcleos vestibulares después de una lesión vestibular unilateral. Inicialmente la actividad en los núcleos vestibulares disminuye y posteriormente en el núcleo del lado dañado en tanto que en el sano se incrementa, pero con el tiempo ambos núcleos retornan a una actividad metabólica semejante a los controles (28).

Se conocen cuales son las estructuras y vías implicadas en

los procesos plásticos que compensan lesiones vestibulares y los procesos plásticos asociados a la adaptación del sistema vestibular del animal sano; sin embargo, se desconocen los mecanismos celulares. Según Ito (1988) las estructuras donde se llevan a cabo los procesos plásticos son el flóculo nodular del cerebelo y la oliva superior (32, 1). Algunas estructuras del tallo cerebral también están implicadas ya que se ha observado que mensajes vestibulares y visuales convergen en neuronas comunes del tallo (25).

Hay evidencias de que existe un reflejo sináptico modificable en un asa cerrada, de las vías comisurales que conectan los núcleos vestibulares de cada lado como un sitio importante para los procesos plásticos (1, 25, 29, 30).

Pero en definitiva se requiere que las vías y núcleos mencionados estén intactos ya que si se lesiona alguno de ellos conjuntamente con el vestibulo se aplazan los procesos de recuperación o se reproducen los síntomas de daño cuando se lesionan en animales recuperados (28).

Por otro lado, la recuperación del equilibrio o la eficiencia del RVO a lesiones vestibulares parecen ocurrir independientemente, del mismo modo que cuando el RVO mejora, el reflejo optocinético puede no cambiar (25).

Vías Auditivas aferentes.

Las fibras de la división coclear del VIII nervio craneal contactan sinápticamente e ipsilateralmente con los núcleos cocleares en el tallo cerebral; en estos tres núcleos se inicia la organización tonotópica para diferentes frecuencias, esta organización se mantiene hasta la corteza auditiva. De estos

núcleos parten proyecciones principalmente a neuronas del complejo olivar superior contralateral, a su vez se proyectan fibras hacia el colículo inferior a través del núcleo del lemnisco lateral. De éste se envían fibras hacia la corteza auditiva primaria (fig. 14) (1, 5).

Vías auditivas eferentes.

La información eferente que deriva de la corteza auditiva llega a las células eferentes del órgano de Corti a través de diferentes nervios. Al parpadar estas vías son activadas por la inhibición de la transmisión de señales auditivas a través de las vías auditivas ascendentes.

La vía auditiva centrifuga incluye a las proyecciones que inervan los músculos estapedial y tensor del tímpano. Las fibras que inervan estos músculos provienen de los núcleos facial y trigémino respectivamente. Se les atribuye la función protectora del oído a sonidos muy fuertes, ya que la tensión de estos músculos disminuye la transmisión de vibraciones del sonido desde la membrana timpánica a la ventana oval.

Al sistema centrifugo se le atribuye participación en los fenómenos de atención selectiva a señales auditivas, lo mismo que para la eliminación de ruidos de fondo (1).

Evaluación de la función Auditiva.

De las diferentes métodos que se emplean en la clínica, la técnica de los potenciales auditivos provocados proporciona información confiable sobre la integridad de la vía auditiva (5, 34, 35). La técnica consiste en proporcionar estímulos auditivos de diferente intensidad y registrar la actividad

eléctrica a lo largo de la vía auditiva; el trazo que se genera representa la actividad eléctrica de los diferentes relevos de la vía, los cuales se representan cada uno como un pico, caracterizado por una latencia y una amplitud. En el humano las representaciones de las ondas IV y V son las más prominentes (fig. 14). En los demás vertebrados la morfología de las ondas es diferente ya que refleja las diferencias anatómicas de los organismos: por ejemplo en el cuy pigmentado, la representación de la onda III es muy prominente, en cambio en la rata pigmentada la onda más prominente es la II (27, 35).

Desarrollo del oído humano

El oído es producto de las tres hojas embrionarias: Ectoblasto, de ésta derivan parte del oído interno y parte del externo; Entoblasto, participa en la formación del oído medio y Mesoblasto, el cual participa en la formación de las tres partes (36) (fig. 15).

En el embrión humano, la placoda auditiva aparece hacia la 3ª semana y se reconoce fácilmente en la 4ª semana en la región rombocéfálica.

La placoda se invagina poco a poco dando lugar a la vesícula ótica. De la cara inferointerna de la vesícula se desprenden células ganglionares estatoacústicas, sus dendritas hacen sinapsis con las células sensoriales del oído interno (36).

Desarrollo de la vesícula ótica.

El saco endolinfático es una invaginación que aparece en el día 30, en medio de la cara interna de la vesícula y que se alarga poco a poco en dirección dorsal (36) (fig. 15).

El utrículo y el saculo aparecen en la base del saco endolinfático. Del utrículo derivan los canales semicirculares, primero como unas prolongaciones que en su centro se reabsorben (fig. 15). La transformación definitiva consiste en un desplazamiento del canal anterior (90 grados hacia afuera). Los tres canales están así dispuestos en las tres direcciones del espacio. Hasta el sexto mes ya no presentan más que un incremento en tamaño (36) (fig. 15).

Del saculo se deriva la cóclea mediante una invaginación que se alarga enrollándose sobre sí misma debido al crecimiento desigual de la cara interna y externa. Este proceso se inicia entre la 5ª y 6ª semana y concluye al 70º día de gestación (fig.15).

Por otro lado, el laberinto óseo se transforma en cartilago hacia la 5ª semana y posteriormente, en tejido óseo a partir de las 8 semanas.

Se sabe muy poco sobre el desarrollo del oído interno del cuy y se ha visto que las células pilosas empiezan a aparecer entre los 31 - 38 días de gestación. También se ha visto mielinización entre los 25 - 20 días antes del nacimiento (DAN) y se han visto las primeras sinapsis en el epitelio sensorial entre los días 17 - 5 (DAN) y se han reportado sinapsis maduras a los 17 días (DAN), alcanzando el epitelio sensorial la madurez 5 días DAN (35, 37).

Formación de las fibras nerviosas sensoriales.

Las células ganglionares derivan aparentemente de la placoda ótica, y se agrupan en dos bloques: uno se adhiere a la parte vestibular, (ganglio de Scarpa); el otro se une en las

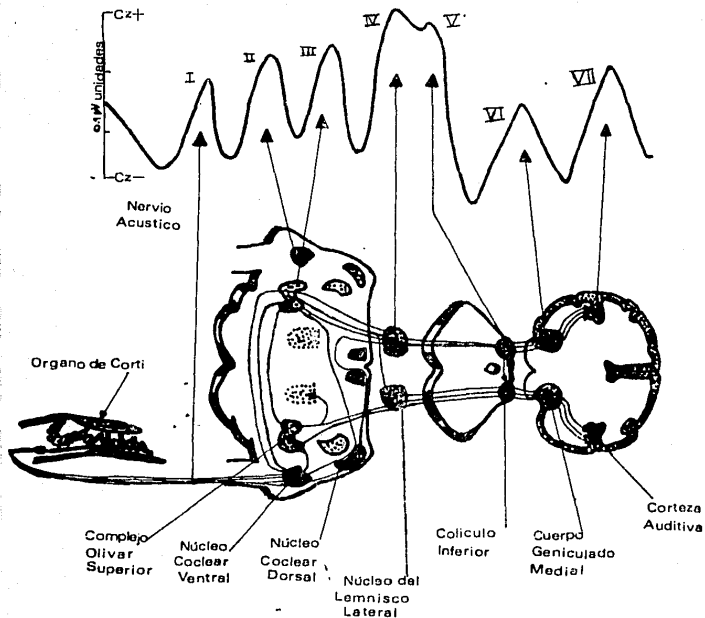


Fig 14. Este esquema muestra los diferentes relevos de la vía auditiva aferente y las representaciones de las ondas de los potenciales provocados auditivos, la actividad eléctrica de estas estructuras sirve de base para identificarlas, su representación corresponde a un pico (Shepherd, 1983 [5]).

inmediaciones del ducto coclear, denominándose ganglio de Corti.
Las fibras de estas células alcanzan las células sensoriales del
oído interno.

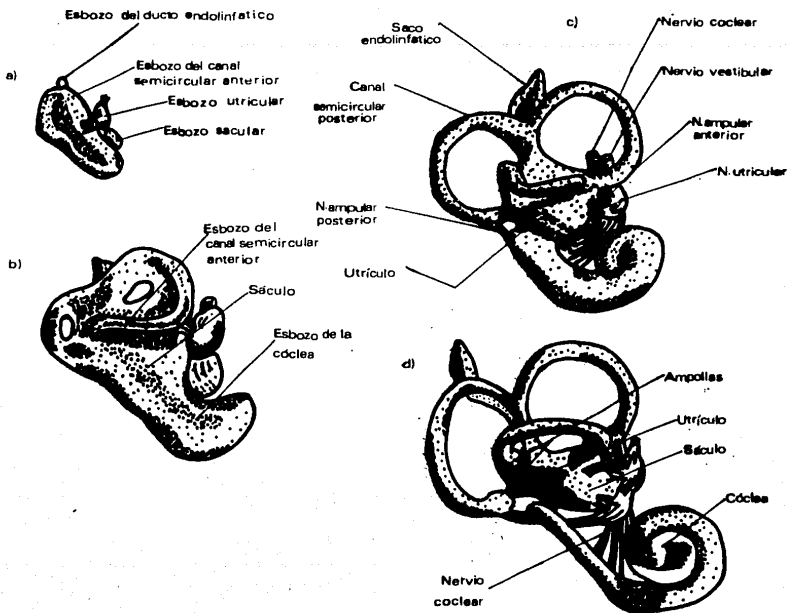


Fig. 15. Esquema que representa el desarrollo de la vesícula ótica. a) esbozos del sáculo y un canal semicircular; b) formación de los tres canales semicirculares, alargamiento del sáculo que dará origen a la cóclea; c) posición final de los canales semicirculares y alargamiento del esbozo coclear; d) crecimiento en tamaño (Aroux y Haegel, 1970 [36]).

inmediaciones del ducto coclear, denominándose ganglio de Corti. Las fibras de estas células alcanzan las células sensoriales del oído interno.

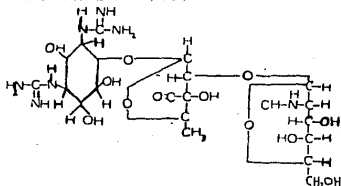
La estreptomomicina.

Descubierta por Waksman y colaboradores en 1944 como un agente contra el bacilo de la tuberculosis. Este antibiótico se aisló a partir de un cultivo de Streptomyces griseus, de donde proviene su nombre (38, 39). Se utiliza para combatir algunas infecciones ocasionadas por bacterias gram negativas y gram positivas (39).

La estreptomomicina forma parte de la familia de los antibióticos aminogluucósidos (40). Consta esencialmente de un disacárido nitrogenado conocido como estreptobiosamina y una base estreptidínica que químicamente es 1,3-diguandino-1,3,4,5,6-tetrahidrociclohexano; la estreptobiosamina se compone de dos hexosas, la estreptosa y n-metilglucosamina, la cual es 2-metilaminoglucosa (fig. 16).

El tratamiento prolongado produce efectos ototóxicos y nefrotóxicos reportados por primera vez en humanos por Hinshaw y Feldman en 1945. Entre las principales disfunciones vestibulares observadas están: náuseas y dificultades para pararse o sentarse que se agudizan en la oscuridad o con los ojos cerrados, síntomas agudos que desaparecen poco a poco ya que algunos mecanismos compensatorios suplen algunas disfunciones, las cuales pueden seguirse presentando cuando se cierran los ojos.

Fig.16 Estructura de la estreptomomicina (Stauton 1966)



Mecanismo de Acción de la estreptomycin.

En los procariotes donde mejor se conoce el mecanismo de acción, se ha encontrado que ocasiona traducción incorrecta para ciertos aminoácidos debido a errores en la lectura del RNAm al unirse a la subunidad 16 S del ribosoma (39, 41, 42, 43).

En el oído interno, la especificidad del daño, sea en la parte vestibular o en la auditiva, es controvertida. La estreptomycin en las células pilosas al parecer podría afectar el metabolismo del fosfatidilinositol difosfato (FIP₂, fosfolípido de membrana citoplasmática que pertenece a la familia de los fosfogliceridos) (43, 44, 45, 46, 47).

Se ha demostrado que la neomicina (45), la gentamicina (48) y la espermina desplazan al calcio que se encuentra sobre la cara externa de la membrana (44) y, además que la gentamicina se une al FIP₂ el cual actúa como precursor del diacilglicerol (DG), (mensajero secundario de membrana que activa a una proteinquinasa la cual fosforila proteínas que llevan a cabo respuestas fisiológicas) y el fosfatidilinositol trifosfato (PIP₃, segundo mensajero que libera calcio del retículo, endoplásmico y la mitocondria, activando otra cascada de respuestas fisiológicas) (43, 49, 50, 51, 52, 53). Como la estreptomycin pertenece a la misma familia de antibióticos, es lógico pensar en un mecanismo de acción semejante, sin embargo, Marche y colaboradores han mostrado que en fantasmas de eritrocitos la neomicina afecta el reciclaje de FIP₂ pero la estreptomycin no (54).

Por estudios de inmunocitoquímica Tachibana y colaboradores (55) han demostrado la presencia de trifosfoinositidos en las

células pilosas del vestíbulo, este mismo grupo, por microscopía electrónica y autorradiografía han demostrado la incorporación de PIP_2 tritiado en la cóclea (56).

Bareggi y colaboradores han mostrado por microscopía de fluorescencia la presencia de estreptomycin en el oído interno del cuy, después de su administración sistémica (57).

El ión calcio es un catión divalente muy importante en la excitación de la célula pilosa, pero también en la estabilidad de la membrana ya que este catión es desplazado por este antibiótico) y puede mediar la motilidad lenta por actina. En observaciones en células pilosas externas, algunos aminoglucósidos compiten con el ion calcio por algún sitio en la cara externa membrana, la estreptomycin también podría afectar la permeabilidad de la membrana (43, 58). Estas observaciones sugieren un mecanismo de acción combinado, por un lado sobre la generación de segundos mensajeros a partir del PIP_2 y por otro lado daño en la permeabilidad y consistencia de la membrana debido al desplazamiento del calcio extracelular además de bloquear la corriente de transducción (iones potasio) de las células pilosas (23, 44, 45, 46, 47, 59, 60, 61).

Por microscopía electrónica Wersall y Hawkins Jr. (1984) demostraron daño estructural por estreptomycin en las células pilosas del vestíbulo del gato en donde el daño más agudo se observó en las células pilosas de las crestas (62, 63). Resultados similares se han obtenido en el pollo (64). Duvall y Wersall, por microscopía electrónica también han demostrado que las crestas en el cuy resultan más dañadas a diferencia del órgano de Corti que fue muy poco dañado (63, 65).

En este trabajo nos propusimos estudiar los efectos de la estreptomycin en el oído interno del cuy evaluando a) la respuesta nistágmica y los potenciales provocados auditivos para averiguar la especificidad del daño; b) si existía alguna recuperación al suspender el tratamiento y si ésta presentaba alguna dependencia del tiempo; c) si se observaba alguna relación con la edad postnatal.

MATERIAL Y METODOS.

El trabajo consta de dos fases. El objetivo de la primera fase era observar los efectos del tiempo de tratamiento de estreptomycin en cuyes pigmentados sobre la función tanto vestibular como auditiva. La integridad vestibular se determinó mediante la cuantificación visual del (RVOPR), diariamente o cada dos días. La integridad de la función auditiva se evaluó mediante la técnica de registro de los potenciales auditivos provocados tallo cerebrol.

En la segunda fase, para saber si eran reversibles los efectos del tratamiento, en algunos grupos se suspendió esto cuando la respuesta nistagmica fue cero. En otros grupos se continuó por más tiempo para luego suspenderse dicho tratamiento y en dos grupos se continuó el tratamiento sin suspenderse, (denominado de aquí en adelante testigo) y se evaluó la recuperación de la respuesta nistagmica. En algunos grupos, se determinó también la respuesta auditiva.

Material Biológico

En este trabajo se emplearon cuyes pigmentados (Cavia cobaya), sanos recién nacidos de una colonia ya establecida y ubicada en el laboratorio de Otoneurobioquímica del Instituto de Fisiología Celular de la U.N.A.M.

El cuy pigmentado es un pequeño roedor nativo de América del Sur y conocido comunmente como conejillo de indias, pertenece a la familia Cavidae. Los miembros de esta familia se caracterizan por poseer un par de mamas, cuatro dedos en las patas anteriores y tres en las posteriores.

En condiciones silvestres viven de 3 a 4 años, pero en ocasiones hasta 7 años; son estrictamente hervivoros, viven en colonias siguiendo un orden jerárquico. Su patron reproductivo es poliéstrico, periodo estral largo y gestacional de 68 dias . La camada consta de 1 a 4 crías generalmente. Su peso al nacer va de 85 g a 115 g. Los jóvenes son nidifugos, pero requieren de su madre los primeros 5 dias. Las hembras son fértiles desde los 68 dias, cuando pesan generalmente entre 350 y 450 g o mas. Los machos alcanzan la madurez sexual entre los 90 - 120 dias a un peso aproximado entre 500 - 600 gr. (52). En la investigación se utilizan comúnmente miembros de la especie Cavia cobaya los que presentan el patron reproductivo mencionado arriba.

A estos se les mantuvo en un regimen de luz oscuridad de 12 hrs a temperatura ambiente y con agua y alimento ad libitum.

Conforme a las fases anteriormente mencionadas, a cuyes de un día de edad (entre 90g y 110g de peso) se aplicó una inyección intramuscular de sulfato de estreptomocina (Lakeside S.A.) diariamente en una dosis de 300 mg por kg de peso disueltos en 2ml de solución salina fisiológica. Paralelamente se efectuaron experimentos control, en las cuales se administraban 2 ml de solución salina a cuyes de la misma edad.

Adicionalmente, se realizaron experimentos testigo, en los cuales se siguió administrando estreptomocina; paralelamente a la suspensión del tratamiento de esta, por el tiempo que les tomaba recuperarse de este, a dos grupos distintos

TABLA I

Grupos de la Fase 1

Tratados con estreptomicina # individuos	Controles solución salina # individuos	Duración del tratamiento (días)	Grupo
1	2	18	I ₁
2	3	20	II ₁
2	2	25	III ₁
2	2	30	IV ₁
3	2	42	V ₁
2	2	50	VI ₁
4	4	57	VII ₁
1	2	92	VIII ₁

Tabla que contiene todos los grupos experimentales excepto los grupos denominados testigos.

TABLA II

Grupos de la Fase 2'

Tratados con estreptomicina # de individuos	Controles sol. salina # de individuos	Duración del tratamiento (días)	Grupo
3	3	22	II ₂
2	2	25	III ₂
2	2	30	IV ₂
2	2	42	V ₂
4	3	57	VII ₂
1	2	93	VIII ₂

'Estos son los mismos que en la fase 1 pero suspendiendo el tratamiento a los tiempos indicados y siguiendo su recuperación.

TABLA III

Grupos testigos

Tratados con estreptomicina # de individuos	Controles sol. salina # de individuos	Duración del tratamiento	Grupo
2	2	42	TE-1
2	2	57	TE-2

A los individuos de estos grupos no se siguió su recuperación.

Procedimiento para evaluar la función vestibular de los grupos arriba indicados

Materiales

a) Un dispositivo para inmovilizar al cuy formado por una caja construida expresamente con el interior forrado de hule espuma y una bolsa de tela con nudo corredizo.

b) Un plato electromecánico giratorio, (fonógrafo) adaptado para este fin, cuya velocidad de rotación está controlada (33, 45, 78 rpm) de acuerdo a la que se escoja para la prueba, la cual fue de 45 rpm.

c) Cronómetro.

Procedimiento

1) Se inmoviliza al cuy en la bolsa y se le coloca dentro de la cajita, esta se sujeta al plato (fig. 17).

2) Se rota al cuy durante 90 segundos a 45 rpm, se detiene subitamente y se cuentan visualmente los movimientos oculares después de ésta rotación (reflejo vestibulo-ocular post-rotatorio RVOPR), determinando el periodo de la duración de los mismos. Esta prueba se realizó ya sea diariamente o cada dos días comenzando desde el primer día de tratamiento, (ya sea con estreptomycinina o solución salina) en todos los animales de los grupos de las distintas fases descritas anteriormente.

Cada prueba se efectúa por duplicado, con un intervalo de 15 min. entre ellas. El número de movimientos se dividen entre la duración total, se hace la gráfica como número de movimientos oculares por segundo (frecuencia) en función del tiempo de tratamiento o número de movimientos o duración de los mismos

contra la edad. Se hizo la grafica de los resultados empleando el programa Harvard Presentation Graphics, y los datos fueron procesados en una computadora IBM-PC. La linealidad de la desaparición del nistagmus para todos los grupos experimentales se calculó con el programa LOTUS, lo mismo que la pendiente y los coeficientes de la recta; de igual manera para el caso de los controles de estos grupos. La pendiente $-$ o $+$ indica la tendencia a desaparición o aumento del reflejo nistagmico.

Evaluación de la integridad del sistema auditivo

La integridad del sistema auditivo se estudio empleando la técnica de los potenciales auditivos provocados de tallo cerebral, que a continuación se detalla y que fue determinada por los Dres. Yolanda Peñeroza y Adrian Poblano en el Instituto de la Comunicación Humana :

a) Se anestesió al animal con 200 mg de hidrato de cloral (SIGMA,USA). por kg de peso disueltos en solución salina isotónica por via intraperitoneal. Una vez anestesiado. b) Se coloca al animal a 70 cm de la fuente de estimulación (bocina) y se colocan electrodos de aguja intradérmicos (agujas de acero inoxidable bipolares) en la región del vertex (C_{10} , parte frontal de la cabeza) y en ambas mastoides (A_1 y A_2). c) La estimulación consiste en "clicks" de polaridad alterna con una duración de 1 milisegundo por "click" a una frecuencia de 20 Hz. d) Se estimula a 30, 50 y 90 db de intensidad por duplicado. e) La respuesta promedio de 500 señales se obtiene en una ventana de 20 milisegundos. f) Se registra la actividad eléctrica de las representaciones de las ondas I, II, III y IV, ocurridos en el

tallo cerebral, se imprimen y se determinan sus latencias.

Estas pruebas fueron realizadas al término de 18, 22, 25, 30, 42, 50 y 93 días del tratamiento ya sea con estreptomicina o con solución salina y también en animales que habían sido tratados con estreptomicina e interrumpido dicho tratamiento a los 22, 25 y 93 días y permitiendo que se recuperaran y realizando los potenciales en los días que se observó la recuperación.

* A excepción del hidrato de cloral y las agujas todo el equipo es de la firma francesa RACIA, modelo AP-78.

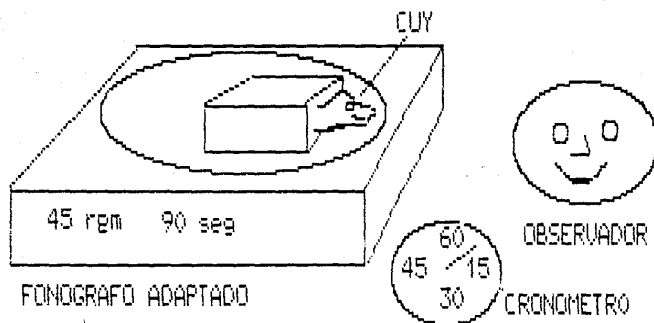


Fig. 17. Esquema del procedimiento seguido para evaluar el reflejo vestibulo ocular post-rotatorio: Se rota al cuy durante 90 segundos a una velocidad de 45 revoluciones por minuto, se detiene subitamente, se cuenta visualmente el número de sacadas y se mide el tiempo.

RESULTADOS

Evaluación de la Función vestibular

Al determinar visualmente el número de respuestas nistágmicas después de varios periodos de tratamiento con estreptomycinina y solución salina se observó lo siguiente:

En el grupo I, un individuo tratado durante 18 días no mostró alguna variación del reflejo nistágmico, el cual es semejante al de dos individuos control de ese grupo.

En los grupos II y III, 5 individuos tratados con estreptomycinina entre 22 y 25 días, perdieron el reflejo nistágmico paulatinamente hasta ser cero entre los días de tratamiento mencionados (fig. 18a). Al suspenderse el tratamiento en esos tiempos, todos los individuos recuperaron la respuesta nistágmica en un 60% aproximadamente respecto al nistágmo inicial de estos individuos lo mismo que con respecto a los individuos control, dentro de los 10 días siguientes. Únicamente un individuo tratado con estreptomycinina durante 25 días, recuperó el reflejo nistágmico a los 15 días después. Los 5 individuos controles de este grupo mostraron una tendencia ligera a la disminución del reflejo nistágmico entre los 50 y 75 días de tratamiento con solución salina, para luego incrementar un poco la respuesta (fig. 18b).

En el grupo IV, dos individuos mostraron desaparición del reflejo nistágmico a los 30 días de tratamiento con estreptomycinina (fig. 19a), de esta figura hay que aclarar que antes de los 58 días de edad se observó el reflejo nistágmico después de aproximadamente 40 segundos de estimulación rotatoria

y que posteriormente se incremento a 90 segundos de estimulación (como en el método ya describió) y que fue el que finalmente se empleó en base a la reproducibilidad de sus resultados), a pesar de que en la figura no se observa el RVOPR antes de los 58 días, este reflejo efectivamente desapareció en estos individuos a los 30 días de tratamiento con estreptomycin. Con la suspensión del tratamiento, los individuos tratados recuperaron el reflejo nistágmico gradualmente después de 20 y 28 días, como se observa en la figura 19a; los dos individuos control de este grupo mostraron una ligera tendencia a disminuir la respuesta nistágmica (fig. 19b).

En los grupos V y VI, 3 individuos del primer grupo (tratados durante 42 días) perdieron el reflejo nistágmico entre los 17 y 30 días de tratamiento con estreptomycin y dos individuos del segundo lo perdieron a los 48 días de tratamiento, (en este grupo se continuo el tratamiento hasta los 50 días) (figura 20a), los individuos del grupo VI fueron sacrificados a los 56 días, por lo que unicamente se siguió la recuperación del grupo V, tratados durante 42 días. En este grupo, estos individuos comienzan a recuperar el RVOPR, después de 29 días de suspendido el tratamiento alcanzando una recuperación de aproximadamente del 60% con respecto a su respuesta inicial y con respecto a los controles de un 50% aproximadamente. Los individuos controles (fig. 20b), mostraron un RVOPR alto inicialmente, luego disminuyó en un 50% aproximadamente y se mantuvo más o menos constante a lo largo del experimento. En la figura 21a se observa la recuperación del RVOPR de 4 individuos tratados durante 57 días (grupo VII). Previamente,

estos individuos habían perdido el reflejo nistágnico entre los 20 y 30 días de tratamiento, pero al igual que en el grupo II los primeros días de registro se hicieron bajo diferente tiempo de estimulación que el adoptado finalmente. Uno de los dos individuos que recuperaron el RVOPR requirió 11 días, mientras el otro 55 días. En ambos casos el nivel de recuperación fue de vaproximadamente 60% con respecto a sus controles (fig. 21b). los otros dos individuos no recuperaron el RVOPR. En cuanto a los individuos control mantuvieron el nivel de respuesta nistágnica más o menos constante a lo largo de experimento (figura 21b).

En cuanto a los individuos testigos, los del grupo I E-1 perdieron la respuesta entre los 25 y 30 días de tratamiento y no la recuperaron durante los 40 y 57 días de tratamiento.

En el grupo VIII. se observó ausencia de respuesta en un individuo tratado durante 93 días. Al prolongar el registro hasta los 100 días de edad, no se observó recuperación del RVOPR. los dos individuos control de este grupo mostraron una ligera disminución (de un 10% aproximadamente) del nivel de respuesta del RVOPR inicial entre los 100 y 113 días de edad, la cual se mantiene hasta los 130 días de edad.

En la figura 22 se hizo la grafica del el número de movimientos nistágnicos y en la figura 23 la duración de esta respuesta. En ambos componentes de la respuesta nistágnica se manifiesta una disminución conforme a la edad, aunque cuando los resultados son expresados como frecuencias (número de movimientos por segundo) no se observó una gran variación después de los 5 días de edad (figs. 18b, 19b, 20b).

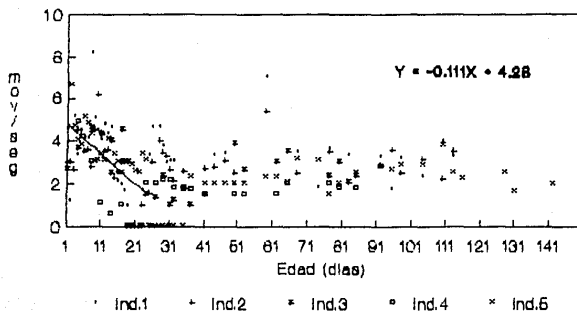
Función auditiva

En las tablas IV y V se encuentran los resultados obtenidos con la técnica de potenciales auditivos provocados del tallo cerebral cuantificando las latencias (en milisegundos) de la actividad eléctrica de la vía auditiva de los individuos tratados con estreptomycin y con solución salina por diferentes periodos de tiempo. Se observó que la respuesta en general no se modifica con el tratamiento (grupos I al VII) y no se encontro en general diferencias con las latencias de los controles (tabla IV). Tanto en los individuos controles como en los tratados se encontro que disminuye la latencia a medida que aumenta la intensidad del estímulo.

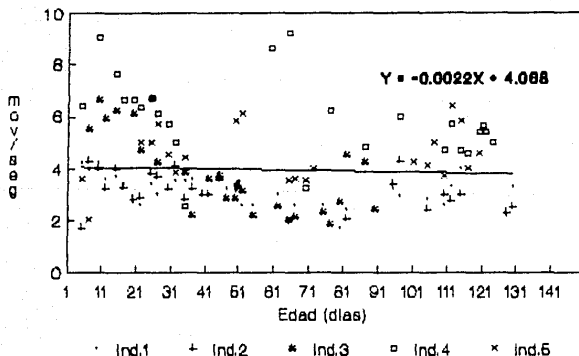
En los animales en recuperación grupos II, III y VIII como era de esperarse se encontro que sus latencias no difieren con respecto a los individuos controles.

**RESPUESTA NISTAGMICA POST-ROTATORIA DE
CUYES TRATADOS ENTRE 22 - 25 DIAS
Y CUYES CONTROL**

FIGURA 18



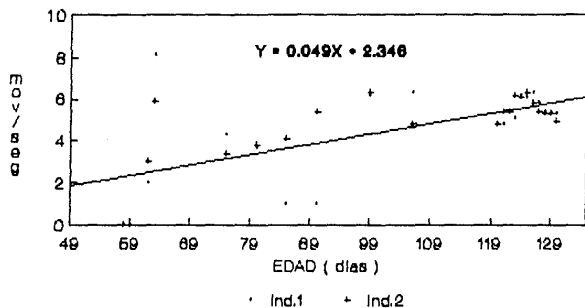
a) Pérdida y recuperación del RVOPR después de 22 y 25 días de tratamiento. (Datos de los individuos en los grupos I y II)



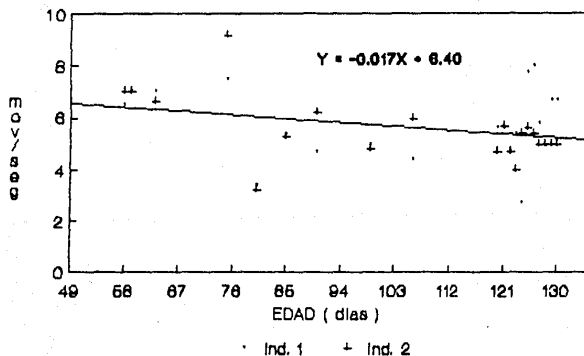
b) RVOPR de cuyes control tratados con solución salina. (Datos de los individuos en los grupos I y II)

FIGURA 19

**RESPUESTA NISTAGMICA POST-ROTATORIA DE
CUYES TRATADOS DURANTE 30 DIAS Y CUYES
CONTROL**



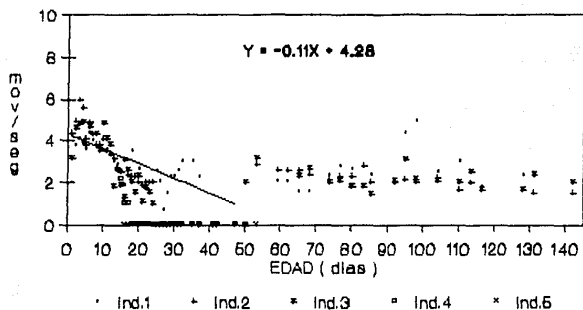
a) Recuperación del RVOPR después de 30 días de tratamiento. (Datos de los Individuos en el grupo IV).



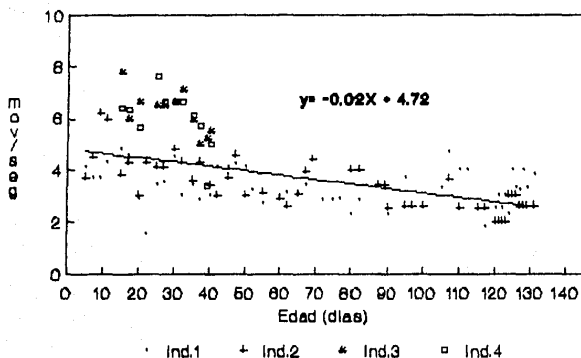
b) RVOPR de cuyes control tratados con solución salina. (Datos de los Individuos en el grupo IV).

FIGURA 20

**RESPUESTA NISTAGMICA POST-ROTATORIA DE
CUYES TRATADOS ENTRE 42-48 DIAS Y CUYES
CONTROL**



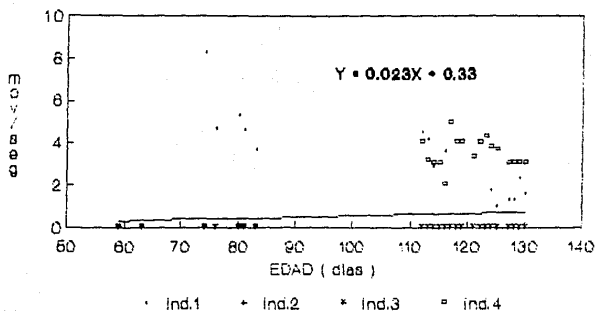
a) Pérdida y recuperación del RVOPR después de 42-48 días de tratamiento. (Datos de los Individuos en los grupos V y VI)



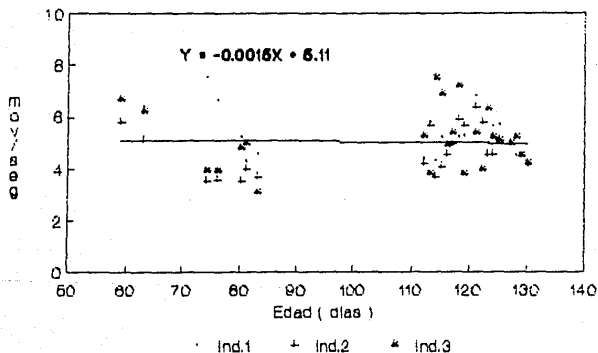
b) RVOPR de cuyes control tratados con solución salina. (Datos de los Individuos en los grupos V y VI).

RESPUESTA NISTAGMICA POST-ROTATORIA DE
 CUYES TRATADOS DURANTE 57 DIAS Y
 CUYES CONTROL

FIGURA 21



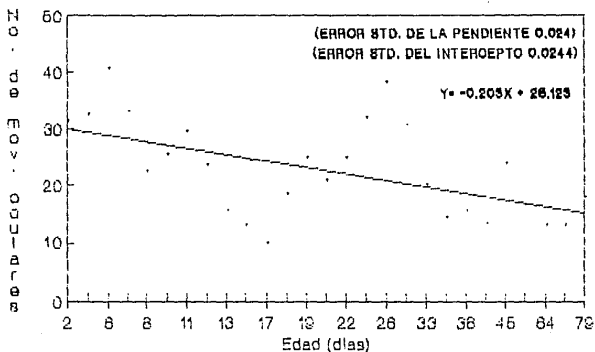
a) Recuperación del RVOPR después de 57 días de tratamiento. (Datos de los Individuos en el grupo VII).



b) RVOPR de cuyes control tratados con solución salina. (Datos de los Individuos en el grupo VII).

FIGURA 22

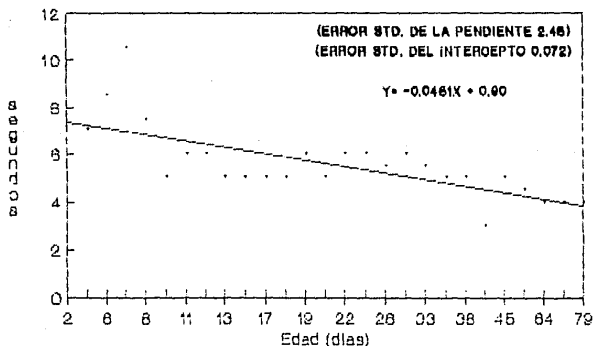
NUMERO DE MOVIMIENTOS OCULARES
NISTAGMICOS EN EL CUY SANO
CONFORME A LA EDAD



Cada punto representa el promedio de cinco individuos tomados al azar.

FIGURA 23

DURACION DEL REFLEJO VESTIBULO-
OCULAR POST-ROTATORIO EN EL
CUY SANO CONFORME A LA EDAD



Cada punto es el promedio de cinco individuos: los mismos de la figura 22.

TABLA IV

POTENCIALES AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL EN CUYES A LOS QUE
SE ADMINISTRO SOLUCION SALINA POR VARIOS PERIODOS DE TIEMPO*

ONDA No. de individuos	I	II	III	IV	DURACION DEL TRATAMIENTO dB	(dias)	GRUPO
(2)	2.3	2.9	3.77	4.45	30	18	I
	2.07	2.7	3.5	4.45	50		
	1.5	2.7	3.0	4.15	90		
(2)	2.1	2.85	3.55	4.3	30	22	II
	2.35	2.87	3.73	4.0	50		
	1.7	2.55	3.25	4.6	90		
(2)	2.17	2.85	3.52	4.27	30	25	III
	1.95	2.62	3.2	4.25	50		
	1.3	1.7	1.1	4.35	90		
(2)	2.35	3.0	3.84	4.6	30	30	IV
	2.25	2.9	3.6	4.6	50		
	1.8	2.4	3.2	4.2	90		
(2)	1.83	2.35	2.83	3.66	30	42	V
	1.5	2.07	2.62	3.4	50		
	1.27	1.65	2.22	2.92	90		
(2)	1.9	0.85	3.6	4.3	30	50	VI
	2.1	2.6	0.3	4.9	50		
	1.5	2.4	3.2	4.2	90		
(2)	-	2.2	3.4	4.1	30	57	VII
	2.0	2.65	1.5	4.0	50		
	1.5	2.1	2.75	3.65	90		
(2)	2.25	2.9	3.5	4.3	30	93	VIII
	1.9	2.6	3.1	4.05	50		
	1.5	2.1	2.7	3.6	90		

*Cada valor es promedio de las latencias (milisegundos) a las que se presentó la respuesta cada individuo por duplicado.
Entre parentesis el número de individuos.

TABLA V

POTENCIALES AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL EN CUYES TRATADOS
CON ESTREPTOMICINA POR VARIOS PERIODOS DE TIEMPO*

ONDA No. de individuos	I	II	III	IV	dB	DURACION DEL TRATAMIENTO (dias)	GRUPO
(2)	2.31	2.38	4.25	2.2	30	18	I
	2.1	2.3	4.3	2.2	50		
	1.42	1.75	3.7	-	90		
(2)	2.33	2.87	3.78	4.5	30	22	II
	2.13	2.81	3.7	4.73	50		
	1.7	2.1	3.0	4.0	90		
(2)	2.28	2.8	3.5	4.6	30	25	III
	2.0	2.5	3.33	4.3	50		
	1.66	2.4	3.0	4.1	90		
(2)	1.6	2.55	3.7	4.6	30	30	IV
	2.0	2.2	3.55	4.4	50		
	1.32	1.7	2.87	4.0	90		
(2)	2.0	2.9	2.7	3.68	30	42	V
	1.78	2.44	3.05	3.77	50		
	1.1	1.6	1.9	2.88	90		
(2)	2.45	3.2	4.0	4.9	30	50	VI
	2.1	3.1	3.6	3.6	50		
	2.0	2.7	3.5	5.8	90		
(2)	-	2.2	3.4	4.1	30	57	VII
	2.0	2.65	1.5	4.0	50		
	1.5	2.1	2.75	3.65	90		
(2)	2.07	2.8	3.5	4.2	30	93	VIII
	1.9	2.6	3.5	3.97	50		
	1.52	2.2	2.5	3.8	90		

*Cada valor es promedio de las latencias (en milisegundos) a las que se presentó la respuesta de cada individuo por duplicado. Entre parentesis el número de individuos.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA VI

**POTENCIALES AUDITIVOS DE TALLO CEREBRAL EN CUYES A LOS QUE
SE SUSPENDIO A DIFERENTES PERIODOS EL TRATAMIENTO CON
ESTREPTOMICINA***

ONDA No. de individuos	I	II	III	IV	DURACION DEL TRATAMIENTO dB	(dias)	Grupo
(2)	2.3	2.8	3.6	4.3	30	22	(75)
	2.0	2.5	3.3	4.3	50		
	1.6	2.1	4.0	4.0	90		
(2)	1.9	2.3	3.0	3.0	30	25	(134)
	1.7	2.4	3.3	4.2	50		
	1.1	1.8	2.5	3.0	90		
(2)	2.07	2.8	3.5	4.2	30	93	(68)
	1.82	2.6	3.5	3.97	50		
	1.52	2.2	2.75	3.8	90		

* Cada valor es promedio de las latencias (en milisegundos) a las que se presentó la respuesta de cada individuo.
 Entre parentesis () el número de individuos.
 Entre parentesis < > dias despues de suspendido el tratamiento cuando se realizó la evaluación.
 En el esquema superior derecho se observa un ejemplo del trazo eléctrico de los potenciales que se obtienen con esa técnica de registro.

DISCUSION

En este trabajo se estudió el efecto de la estreptomycinina a distintas edades de la vida prenatal sobre el oído interno del cuy, para averiguar el daño específico de la estreptomycinina en el aparato vestibular. La desaparición del RVOPR concomitante al tratamiento con estreptomycinina durante el desarrollo postnatal indica alteraciones en la porción sensorial del sistema vestibular acorde a otros autores (27, 62, 63, 65, 66). En la literatura y otros trabajos de nuestro laboratorio (67, 68) el examen morfológico ha demostrado daño severo en las células sensoriales del vestibulo sin dañar las células de sostén y las fibras nerviosas. Según esto y datos de la literatura, la pérdida del nistagmo solo es atribuible al tratamiento con estreptomycinina (27, 38, 62, 65).

Los datos encontrados fueron reproducibles aún cuando la variabilidad en cuanto a la pérdida del reflejo nistagmico es atribuible a diferencias individuales dentro de cada grupo, lo cual es consistente con otros trabajos de la literatura (62, 63, 65). Es debido a ello que los datos tuvieron que expresarse individualmente. Para descartar fenómenos de habituación debido a la estimulación rotacional, se registró la respuesta nistagmica cada 2 o 3 días, ya que en algunos reportes donde estimulan varias veces el mismo día, se han visto fenómenos de esta naturaleza (69).

La reversibilidad del efecto deletéreo de la estreptomycinina sobre la función vestibular aún cuando las variaciones individuales fueron muy acentuadas, al parecer fue función de la

duración del tratamiento ya que los individuos tratados entre 22 y 25 días, recuperaron el RVOPR entre los 5 y 15 días después, de interrumpido el tratamiento.

Los individuos tratados durante 30 días recuperaron el RVOPR entre los 20 y los 28 días después de interrumpido el tratamiento; los individuos tratados entre 42 y 50 días recuperaron el RVOPR a los 29 días después de suspendido el tratamiento; de los 4 individuos tratados durante 57 días, dos recuperaron el reflejo a los 11 y 55 días respectivamente. Los otros dos al igual que el individuo tratado durante 93 días no recuperaron el RVOPR.

La reversibilidad de la desaparición del RVOPR disminuyó drásticamente cuando el tratamiento se prolongo por más de 50 días. Esto sugiere que más allá de esta edad, la porción del sistema vestibular comprometida con este proceso pierde la facilidad para revertir los efectos.

Es necesario hacer notar que, cuando el tiempo de recuperación se prolongaba en función al tiempo de tratamiento, la máxima recuperación que se logró en todos los casos fue de 60 % con respecto al control.

Los individuos testigos no presentan respuesta nistagmica durante el tratamiento, lo que refuerza la idea de un efecto directo sobre la parte sensorial vestibular.

La reversibilidad funcional parcial del efecto de la estreptomicona puede tener varias explicaciones aún cuando a la fecha ninguna ha sido comprobada. Una de ellas puede ser la contribución de células sensoriales vestibulares que no hubieran sido totalmente dañadas y que probablemente requieran tiempos más prolongados de tratamiento. Esto se ve reforzado por otros

trabajos de nuestro laboratorio (sin publicar) sobre la actividad de la descarboxilasa glutámica (GAD) misma que sintetiza el GABA y marcadora de células GABAérgicas, en homogenados del vestibulo de cuyes recuperados, tratados entre 25 - 30 días y testigos de edad cercana pero tratados hasta el día de la determinación, en los cuales la actividad de la GAD no difiere grandemente con la actividad de los controles. En contraste con otros trabajos del laboratorio, que señalan que la actividad de la GAD disminuye conforme al tratamiento con estreptomycinina hasta que después casi completamente después de 50 días de tratamiento (68, 70). ¿ Como explicar entonces la desaparición y luego la recuperación del reflejo en términos del mecanismo de acción de la estreptomycinina? La respuesta no se conoce. Sin embargo, es bien sabido que la estreptomycinina daña particularmente a las células pilosas tipo I y tardamente a las tipo II (62, 63, 64, 65). También es bien sabida la diferente susceptibilidad celular dentro de un tejido a un agente citotóxico (71). En el caso de la estreptomycinina preferentemente daña la parte apical de las crestas donde predominan las células tipo I (64,65) y hay pocas alteraciones en las maculas del utrículo y sáculo a tratamientos de duración de 18 - 35 días y misma dosis que en este trabajo (63, 65). De acuerdo con esto, como las determinaciones se realizaron en homogenados del vestibulo completo y la evaluación del RVOPR solo refleja funcionalidad del canal horizontal, es posible que se diluyan estos efectos.

Por otro lado, se han acumulado algunas observaciones que sugieren que las células pilosas expuestas a alguna droga o ruido se regeneran a partir de otras células del epitelio, como en el

caso de la papila basilar del pollo (66). En otros grupos de vertebrados como los anfibios, las células pilosas de la línea lateral se regeneran y en el tiburón y la raya se siguen reproduciendo después del período embrionario (72).

Por los datos informados en este trabajo no se descarta totalmente que quizás haya regeneración celular, aunque en realidad no puede afirmarse nada todavía, ni tampoco se descarta que la recuperación observada pudiera reflejar una compensación central.

En cuanto a la función auditiva nuestros resultados confirman las observaciones de muchos investigadores que señalan que ésta no se afecta (43) sin embargo también existen reportes de daño de esta función pero en contra parte también se reportan efectos reversibles (43). En todo caso nuestros datos indican que la función está madura y no sufre cambios por el tratamiento ya que no observamos diferencias significativas de la latencia de la respuesta a las diferentes edades de los individuos tanto controles como tratados y recuperados. Adicionalmente se sabe que entre los 15-17 días antes de nacer se pueden registrar en el cuy potenciales cocleares, los cuales indican un momento en que hay actividad eléctrica en la superficie del epitelio sensorial de la cóclea (35). Sin embargo Dum, 1984 ha reportado que en el cuy las latencias del tallo desde la onda I - V disminuyen alcanzando el valor adulto a los 30 días postnatales y que la amplitud aumenta después de las 4 semanas postnatales, especialmente las ondas IV y V. Estas observaciones reflejan procesos de maduración en toda la vía, particularmente de las estructuras que corresponden a las últimas ondas (35). En cuanto a nuestro

trabajo, podría descartarse la intervención gruesa de artificio de medida ya que las características de los registros de las respuestas para nuestros cuyes experimentales son semejantes a las descritas en la literatura (35).

La variabilidad de la respuesta podría deberse a diferencias individuales, ya que claramente se encontró que generalmente las latencias aumentan a medida que la señal llega a estructuras más alejadas de la cóclea las cuales corresponden a las diferentes representaciones de las ondas pero dentro de cada una disminuye su latencia a medida que se aumenta la intensidad del estímulo.

Durante el período prenatal del cuy el sistema vestibular casi ha cubierto su desarrollo morfológico y funcional (37).

Se piensa que en las especies precoces como el cuy la maduración ocurre durante el período prenatal, por lo cual casi no se realizan estudios sobre el desarrollo postnatal de estas especies. A este respecto, Kalaria y colaboradores, 1986 (73) sugieren que el desarrollo tardío de la actividad de la colinacetyltransferasa en el caudado, una estructura filogenéticamente reciente, la maduración y diferenciación de las neuronas colinérgicas estriatales es iniciada únicamente cuando las aferentes dopaminérgicas y GABAérgicas son funcionales en el sentido de liberación del neurotransmisor. En relación a esto se ha encontrado una distribución uniforme de la tinción para la acetilcolinesterasa (enzima que degrada acetilcolina en acetato y colina) y además un incremento en la actividad de la enzima limitante de la síntesis de dopamina TOH (tiroxina hidroxilasa).

Estas observaciones pueden reflejar procesos de diferenciación y maduración postnatal, por ejemplo formación de

nuevas aferentes, el establecimiento de conexiones o rearrreglo postnatal de las terminales axónicas inducidas por incremento en la densidad neuronal postnatal, lo que pudiera estar ocurriendo en los órganos vestibular y auditivo del cuy.

Nuestras observaciones en el cuy sano sobre la reducción hasta cierto grado en el número y la duración de los movimientos oculares nistágmicos conforme a la edad sugieren cierta maduración postnatal del sistema vestibular, aun cuando, si los resultados se expresan como frecuencia (número de sacadas por segundo) no se observan diferencias notables, salvo en los primeros 5 días de edad.

CONCLUSIONES

La estreptomycinina es un agente específicamente vestibulotóxico ya que la función auditiva no se alteró.

La reversibilidad de los efectos deletéreos de la estreptomycinina están en función de la duración del tiempo de tratamiento y probablemente de la edad.

Con respecto al desarrollo posnatal de las especies precoces como el cuy, los resultados de la función vestibular presentados en este trabajo indican que los procesos de maduración continúan hasta alrededor de 5 días después del nacimiento, tiempo al cual se establece una función vestibular parecida a la del adulto.

Aun cuando se observó una disminución paralela de los movimientos oculares y la duración de estos conforme a la edad, cuando se calcula como frecuencia (número de movimientos por segundo), no resulta una gran variación después de los 5 días de edad.

REFERENCIAS

1. Netter, F. H. Nervous System part 1. The CIBA Collection of Medical Illustrations. CIBA, New York, p. 176-182, 1983.
2. Parker, D. E. The vestibular system apparatus. *Scientific American* 243: 98 - 111, 1981.
3. Schade, J. P., and Ford, D. H. *Neurobiologia Basica.*, Manual Moderno, Mexico, p. 208, 1976.
4. Lewis, E. F., Leverenz, E.L., and Bialek, W.S. Comparative inner ear anatomy. En *The vertebrata inner ear.*, CRC, Boca Raton, p 13 - 83, 1986.
5. Shepherd, G. M. *Neurobiology.*, Oxford Press, New York, p. 611, 1983.
6. Somjen, G. The ear. En: *Neurophysiology.* G. Somjen (Ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, p. 275 - 290, 1986.
7. Noback, C. H., and Demarest, R. Sistema Auditivo y Sistema vestibular. En: *Sistema Nervioso Humano.* C. h. Noback and R. Demarest (Eds.), Mc Graw Hill, Mexico, p. 235 -251, 1984.
8. Lesson, J., y Lesson, R. Organos de los sentidos: Oido. En: *Histologia.* J. Lesson y R. Lesson (Eds.), Interamericana, Mexico, p. 789, 1980.
9. Kelly, J. P. Vestibular System. En: *Principles of Neural Science.* R. Kandell and J. Schwartz (Eds.), Amsterdam-Oxford, New York, p. 584 - 596, 1985.
10. Steenkamp, G., Ferrary, E., and Aniel, C. How are inner ear fluids formed. *News in Physiol. Sci.* 2:

176 - 179, 1987.

11. Engstrom, H., and Engstrom, B. Function and morphology.
Ent: The Vestibular System. T. Gualtierotti (Ed.),
Springer Verlag, Berlin. p. 3 - 33, 1981.
12. Wersäll, J., and Ragger-Sjoberg, P. Morphology of
vestibular sense organ. Ent: Handbook of sensory
physiology. H. H. Kornhuber (Ed.), Springer-
Verlag, Berlin, p. 120 - 170, 1974.
13. Wersäll, J., and Flock, A. Functional anatomy of the
vestibular and lateral line organs. Ent: Contributions
to sensory physiology. Vol. 1. W. D. Neff (Ed.),
Academic Press, New York, p. 39 - 61, 1968.
14. Hudspeth, A. J. The Cellular Basis of Hearing The
Biophysics of Hair cells. Science, 230: 745-52, (1983)
15. Hudspeth, A. J. Mechanoelectrical transduction by hair
cells in the acusticolateralis sensory system.
Annual Review of Neurosciences 6: 187 - 215, 1985
16. Hudspeth, A. Models for Mechanoelectrical transduction by
Hair Cells. In Contemporary Sensory Neurobiology. Corneia
M. and Farranto A.A. (editors) Alan R. Liss, Inc. New
York, pp 193-205, 1985.
17. Ohmori M. Gating properties of the mechano-electrical
transducer channel in the dissociated vestibular hair
cell of the chick. J. of Physiol. 387, p. 589-609, 1987.
18. Furukawa, T., and Ishii, Y. Neurophysiological studies
on hearing in goldfish. J. Neurophysiol. 30: 1377,
1967.
19. Furukawa, T., Ishii, Y., and Matsura, S. Synaptic

- delay and time course of the postsynaptic potential at the junction between hair cells and eighth nerve fibers in the goldfish. *Jap. J. Physiol.*, 22: 617 - 635, 1967.
20. Gacek, R. R. Morphological aspects of the efferent vestibular system. *En: Handbook of Sensory physiology.* H. H. Kornhuber (Ed.), Springer Verlag, New York, p. 213 - 220, 1974.
21. Wersäll, J. Studies on the structure and innervation of the sensory epithelium of the crista ampullaris in the guinea pig. *supp. 126 Acta Otolaryngol.* : 1 - 185, 1965.
22. Roberts, W. M., Howard, J., and Hudspeth, A. J. Hair cells: Transduction, tuning, and transmission in the inner ear. *Ann. Rev. Cell Biol.* 4: 63 - 92, 1988.
23. Robinson, D. A. Control Eye Movements. *En: Handbook of Physiology. Sec.1: The nervous System.* B. V. Brooks (Ed.), American Physiological Society, Maryland, p. 1275 -1320, 1981.
24. Honrubia, V. and Birnst, J. Slow and fast components of nystagmus (Chap. 10): Low and systems with different characteristics. *En: Aminoglycoside Ototoxicity.* T. Lerner, Matz and R. Hawkins (Eds.), Little Brown, Chicago, p. 149 - 161, 1981.
25. Jones, M. Remarkable vestibulocular reflex. *News in Physiological Sciences* 2: p.85 - 90, 1987.
26. Cohen, B. Stored neural activity in the vestibular testing. *En: Aminoglycoside Ototoxicity.* T. Lerner, Matz and R. Hawkins (Eds.), Little Brown, Chicago.

- P. 137 - 147, 1977.
27. Pettorosi, V. E., Beamonte, F., Enrico, P., Ongini, E., Draichio, F., and Sabetta, F. Vestibulo ocular reflex (VOR) in guinea pig. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 101: 378 - 388, 1986.
 28. Flohr, H., Bienhold, M., Abelin, W., and Macskovics, I. Concepts in vestibular compensation. En: *Lesion-Induced neuronal Plasticity in sensorimotor systems*. W. Precht and H. Flohr (Eds.), Springer-Verlag, New York, p. 153 - 171, 1981.
 29. Precht, W. The role of multisensory convergence in functional recovery after neural lesions. En: *Multimodal convergence in sensory systems*. E. Horn (Ed.), G.F. Verlag, New York, p. 275 - 290, 1983.
 30. Schaefer, K. P., and Meyer, D. L. Aspects of vestibular compensation in guinea pig. En: *Lesion induced neuronal plasticity in sensorimotor system*. W. Precht and H. Flohr (Eds.), Springer Verlag, New York, 197 - 207, 1981.
 31. Xerri, C., Lacour, M., Manzoni, D., and Pompeiano, O. Behavioral aspects and central neural events in vestibular compensation. En: *Multimodal Convergences in sensory systems*. E. Horn (Ed.), G.F. Verlag, New York, p. 291 - 301, 1983.
 32. Ito, M. Long-term Depression as a memory process in the cerebellum. En: *Synaptic Function*. G. M. Edelman, E. W. Gall and M. W. Cowan (Eds.), John Wiley & Sons, New York, p. 431 - 445, 1988.

33. Bullock, T. H., Orkland, R., and Grinnell, A. The neuron as an encoder: Nonspike signalling. En: Introduction to nervous systems. T. H. Bullock, R. Orkland and A. Grinnell (Eds.), Freeman & Co., Sn. Francisco, p. 229 - 233, 1985.
34. Gibson, W. P. R. Auditory Evoked Potentials. En: Evoked potentials. B. Colin (Ed.), MIP Press Limited, Great Britain, p. 164, 1985.
35. Dum, N. Postnatal development of the auditory evoked brainstem potentials in the guinea pig. Acta Otolaryngol (Stockh) 97: 63 - 68, 1984.
36. Aroux, M, Haegel P. Aparato auditivo. En Embriologia Tochmann-Duplessis H. (Ed.) Toray-Masson, S.A. España, p 106 - 115, 1970.
37. Anniko M. Development of innervation of inner ear. In Development of auditory and vestibular systems. Romand R. (Ed.), Academic Press, New York, p. 576 1983.
38. Hawkins, J. Historical perspective. En: Aminoglycoside ototoxicity. Lerner, Martz and Hawkins (Eds.), Little Brown, Chicago, p. 707 - 748, 1977.
39. Wistreich, G.A. and Lechtman, M.D. Microbiology. Mc Millan Publishing Co. New York, p 291-301, 1984.
40. Staunton, W. E., Toad, W. R., Mason, H. S., and Van Bruggen, J. T. Bioquímica Médica., Interamericana, Mexico, p. 1100-1102, 1964.
41. Moazed, D., and Noller, H. Interactions of antibiotics with functional sites in 16s ribosomal RNA. Nature 327:

42. Hanas, J. S., and Simpson, M. V. Fluorescence studies on a streptomycin-induced conformational change in ribosome which correlates with misreading. *J. Biol. Chem.* 261: 6670 - 6676, 1986.
43. Rybak, L. P. Drug ototoxicity. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26: 79 - 99, 1986.
44. Williams, S., Zenner, H. P., and Schacht, J. Three molecular steps of aminoglycoside ototoxicity demonstrated in outer hair cells. *Hearing Res.* 30: 11 - 18, 1987.
45. Orsulakova, A., Stockhorst, E., and Schacht, J. Effect of neomycin on phosphoinositides labelling and calcium binding in guinea pig inner ear tissues in vivo and in vitro. *J. Neurochemistry* 26: 285 - 290, 1976.
46. Schacht, J., Lodhis, L., and Wiener, D. Effects of neomycin on polyphosphoinositides in inner ear tissues and monomolecular films. In: *Membrane toxicity*, Miller M.W. and Shamoo A.E. (Ed.), Plenum Press, New York; 84,p. 191 - 208, 1977.
47. Schacht, J., and Zenner, H. P. Evidence that phosphoinositides mediate motility in cochlear outer hair cells. *Hearing Res.* 31: 155 - 160, 1987.
48. Takada, A., and Schacht, J. Calcium antagonism and reversibility of gentamycin-induced loss of cochlear microphonics in the guinea pigs. *Hearing Res.* 8: 179 - 186, 1982.
49. Downes, C. P. Inositol phosphates: Family of signal

- molecules?. Trends in Neurosciences 11:, 1988.
50. Fink, L. A., and Kaczmarek, R. Inositol polyphosphates regulate excitability. Trends in Neuroscience 11:, p. 338 - 339, 1988.
 51. Go, M., Nomura, H., Kitano, T., Koumoto, J., Kikkawa, U., Saito, N., Tanaka, C., and Nishizuka, Y. Inositol Phospholipid turnover and protein phosphorylation in secretory responses. Ent: Cellular and molecular biology of hormone-and neurotransmitter-containing secretory vesicles. Annals of the New York Academy of Sciences, Vol.143, R.G. Johnson (Ed.), New York, p. 339 - 345, 1987.
 52. Manning P., Wagner J.E. and Harkness J.E. Biology and Diseases of Guinea Pigs. In Laboratory and animal medicine. Fox J.G., Cohen J., Benet J. and Loew F.M. (Editors), Academic Press Inc. Orlando, USA p 149 - 181, 1984.
 53. Exton, J. Mechanisms of action of calcium mobilizing agonists: Some variations on young theme. FASEB Journal 2: 2670 - 2676, 1988.
 54. Marche P., Girard A., Koutouzov S. and Shareman W.R. Drug induced modifications of phosphoinositide metabolism. In Inositol and phosphoinositides, Hauser G., Bleasdale J., and Hauser G. (Editors), Humana Press, New Jersey, USA, pp 207 - 212, 1985.
 55. Tachibana, T., Morioka, H., Machino, M., Mizukushi, F., and Yoshioka, T. Immunocytochemical detection of triphosphoinositide in vestibular hair cells.

- Histochemistry 82: 197 - 199, 1985.
56. Masayoshi, T., Morioka, H., Nishimura, H., and Kitamura, T. Electron microscopic autoradiographic demonstration of inositol incorporation in the cochlea. *Hearing Res.* 26: 171 - 176, 1987.
 57. Bareggi, P., Narducci, G., Grill, V., Mallardi, E., Zeweyer, M., and Fusaroli, P. Localization of an aminoglycoside (streptomycin) in the inner ear after its systemic administration. *Histochemistry* 84: 237 - 240, 1986.
 58. Goodman, F. R. Calcium related basis of action of vascular agents: Cellular approaches. In: Calcium and drug action. B. J. Weiss (Ed.), Plenum Press, New York, p. 331 - 354, 1978.
 59. Nahorsky, S. R. Inositol polyphosphates and neuronal Calcium homeostasis. *TINS*, 11: 444 - 448, 1988.
 60. Matsuura, S., Ikeda, K., and Furukawa, T. Ouabain and streptomycin: The different loci of action on saccular hair cells in goldfish. *Science* 160: 1117 - 1119, 1968.
 61. Kroese, A. B., Das, A., and Hudspeth, A. J. Blockage of the transduction channels of hair cells in the bullfrog's sacculus by aminoglycoside antibiotics. *Hearing Res.* 37: 203 - 218, 1989.
 62. Wersäll, J., and Hawkins, J. The vestibular sensory epithelia in the cat labyrinth and their reactions in chronic streptomycin upon inner ear sensory cells. *Acta Otol-laryngol.* 54: 1 - 23, 1962.
 63. Duvall, A. J., and Wersall, J. Site of action of

- streptomycin intoxication. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 57: 581 - 598, 1964.
64. Park, J. C., and Cohen, G. M. Further observations of vestibular ototoxicity in the chick effects of streptomycin on the ampullary sensory epithelium. *Am. J. Otolaryngol.* 5: 387 - 393, 1983.
65. Linderman, H. H. Regional differences in sensitivity of the vestibular sensory epithelia to ototoxic antibiotics. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 67: 177 - 189, 1969.
66. Johnsson, L. G., and Wright, C. Streptomycin induced defects of the otoconial membrane. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 89: 401 - 408, 1980.
67. Iturbe A.G., and Meza G. Probable localization of GABA and Ach synthesis in the vestibule of streptomycin treated guinea pigs. *Soc. Neurosc. Abs.* 11, 696, 1985.
68. Meza G., López I., Paredes M.A., Feñalozza Y. and Poblano A. Cellular target of streptomycin in the Inner Ear. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*; 107: 406 - 411, 1989.
69. Usami, S., Igarashi, M., Ishi, M., and Hozawa, J. Unidirectional vestibular habituation in the squirrel monkey. *suppl. 106 Acta Otolaryngol. (Stockh)* : 124 - 129, 1988.
70. Iturbe A.G., and Meza G. Asymmetrical development of GABA and acetylcholine synthesis in guinea pig vestibule. *Int. J. Develop. Neurosc.* 4 (Supp 4) s32, 1986.

71. Cabral F. and Barlow S.B. Mechanisms by which mammalian cells acquire resistance to drugs that affect microtubule assembly. *FASEB J.* 3: 1593 - 1599; 1989
72. Swanson, G. J. Regeneration of sensory hair cells in the vertebrate inner ear. *Trends in Neurosciences* 11: 339 - 342, 1988.
73. Kalaria, R. N. Neurochemical Development of the striatum in precocial (guinea pig) and non-precocial (rat) species. In: 6th International Meeting of the International Society for Development Neuroscience. 8-12 jul. 1986, Queretaro, Mexico., p.335. 1986.