

Ototoxicidad, Otoprotección y Regeneración

José Antonio A. Oliveira

El futuro traerá grandes desarrollos en el campo de la audición y la comunicación, si se encuentran mecanismos eficientes de protección para la disacusia neurosensorial irreversible. Esto en realidad ya existe, la otoprotección, solo que a nivel experimental, y dentro de algún tiempo estas metodologías podrán ser aplicadas. Algunos grupos de sustancias, en especial quelantes de metales y anti-radicales libres, realizan esta otoprotección, por ejemplo: el 2,3 dihidroxibenzoato, la deferoxamina, el ácido lipóico, el 2 dihidroxibenzoato (salicilato), la glutatona, las neurotrofinas o factores de crecimiento y los antagonistas del glutamato. Otro mecanismo descubierto es que el propio ototóxico en dosis no tóxicas protege las células ciliadas. En realidad, las drogas ototóxicas no lesionan directamente las células ciliadas, más bien son los radicales libres liberados durante el proceso. Las drogas ototóxicas se combinan con metales pesados, los quelantes, y esta combinación forma un complejo tóxico que ocasiona las lesiones (y no la droga ototóxica), por medio del mecanismo apoptótico.

En un trabajo en cobayas con salicilato de sodio, utilizando la estreptomina a 100 mg/kg/día, se verificó la pérdida total de la función vestibular a los 50-80 días por medio de electronistagmografía. Al asociar salicilato de sodio a 100 mg/kg/día a la estreptomina a 100 mg/kg/día se observó que a los 120 días aún había registro de nistagmo, evidenciando solo una pequeña disfunción vestibular. El salicilato es un antioxidante que impide la formación de radicales libres que lesionan las células ciliadas, y que llevan consecuentemente a la sordera neurosensorial.

Otro trabajo demostró el mecanismo de autodefensa. Al aplicarse amikacina a una dosis de 20mg/kg durante cierto número de días, no se encontró lesión en el órgano de Corti. Esa es una dosis relativamente pequeña, no tóxica. Cuando se aplicó 400 mg/kg en otro grupo de cobayas, se verificó que todas las células ciliadas externas fueron destruidas. En un tercer grupo, se aplicó primero la dosis pequeña, y en seguida se aplicó la de 400 mg/kg, obteniéndose poquísimas lesiones, demostrándose así la autodefensa. La dosis pequeña previa de amikacina, un antibiótico aminogolucósido, protegió el órgano de Corti de la acción del mismo ototóxico cuando fue usado a altas dosis. Otro grupo de sustancias otoprotectoras tienen un papel muy importante en la regeneración, que es otro mecanismo indirecto de la otoprotección. Factores neurotróficos, derivados del cerebro, de los nervios, de la glia y de las células ciliares, son sustancias que administradas

concomitantemente con drogas ototóxicas han mostrado un efecto de protección en varios experimentos.

En un trabajo en recién nacidos de aves, el órgano auditivo de las aves denominado “papila basilar”, fue lesionado con gentamicina y se observaron lesiones ototóxicas típicas como: cilios alterados, destrucción celular, células anormales y células protruidas de su sitio. Después de cierto tiempo, se observó la aparición de células menores, con cilios más pequeños, indicando cierto grado de regeneración. En seguida se observó el proceso de regeneración más activo, con células maduras, grandes, al lado de una región lesionada, y de células pequeñas, inmaduras, en desarrollo. Esto sucede en casi todos los vertebrados, con excepción de los mamíferos incluso, infelizmente, de los humanos. Ese proceso podría ser reproducido en un futuro en los humanos, tal vez con los propios factores de crecimiento.

Existe un trabajo muy importante de regeneración en mamíferos, utilizando el gen P27KiPi, un inhibidor del ciclo celular que impide las mitosis de las células. En el caso de las células del órgano de Corti, el inhibidor está expresado en las células de soporte. Por eso estas células no se dividen, no se reproducen y no se regeneran. La interrupción de la acción de ese gen que bloquea el ciclo celular en ratones provoca la proliferación en el órgano de Corti de mamíferos, aún en adultos. Hay por lo tanto, una acción genética, un mecanismo genético que impide la regeneración. En el futuro, posiblemente con bloqueadores, se podrá des-inhibir estas células de soporte que, al entrar en mitosis, provocarán regeneración.

Existe otro tipo de regeneración, por medio de células tronco, o cigotos (óvulos), que pueden multiplicarse, generando los blastocistos. Los blastocitos son células indiferenciadas que son capaces de transformarse en cualquier célula del organismo, si están en un ambiente adecuado. Ya existen trabajos que investigan si inyecciones de esas células indiferenciadas en la cóclea, pueden originar células ciliadas auditivas, pero no se han conseguido resultados efectivos hasta el momento. Es preciso conocer los procesos de cultivo y producción, en cantidades suficientes de esas células, para que se pueda esperar que ocurran procesos como la regeneración.

Esta revisión sintética intentó mostrar los principales procesos biológicos que están siendo investigados para alcanzar la cura de la hipoacusia neurosensorial.

Lecturas recomendadas

1. Oliveira JAA, Marseillan, R.F. Toxicité du salicylate de soude sur le labyrinthe du cabaye. *Revue de Laryngologie Otologie Rhinologie*, 97: 491-6, 1976.
2. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M, Andrade MH. Self-protection against aminoglycoside ototoxicity in ginea pigs. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 131(3):271-79, 2004.
3. Oliveira JAA, Demarco RC, Rossato M. Hair cell loses and regeneration in the chick cochlea after treatment with gentamicin. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, 49(4): 204-9, 1999.

4. Oliveira JAA. Ototoxicidade de aminoglicosídeos e otoproteção. IN: Tratado de Otorrinolaringologia da Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. Ed. Roca Ltda. São Paulo, 2003. Vol 2. pp: 148-167.
5. Schacht J. Biochemistry and pharmacology of aminoglycoside-induced hearing loss. *Acta Physiologica Pharmacologica et Therapeutica Latinoamericana*, 49(4): 251-56, 1999.