

# **NOVEDADES EN INVESTIGACIÓN SOBRE IMPLANTES VESTIBULARES Y PATOLOGÍA DEL SISTEMA VESTIBULAR**

**Jordi Llorens**

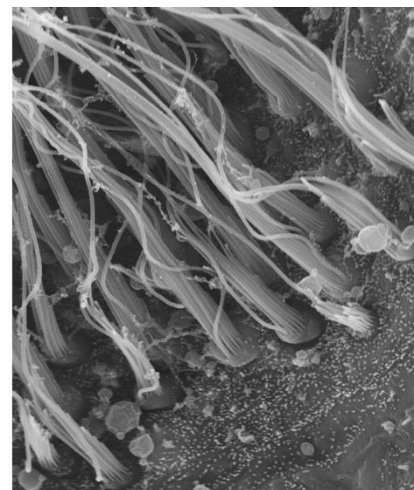
Departament de Ciències Fisiològiques, Facultat de Medicina i Ciències de la Salut, Universitat de Barcelona.

## **SISTEMA VESTIBULAR**

Junto a la cóclea, el oído interno alberga el sistema vestibular. Este sistema está especializado en la percepción de aceleraciones, incluyendo la gravedad y las derivadas del movimiento de la cabeza. Con esta información, el cerebro corrige la posición ocular para estabilizar la imagen sobre la retina y regula la actividad muscular que determina la posición y el movimiento del cuerpo. La percepción vestibular permanece inconsciente en su mayor parte, pero su importancia se manifiesta por las graves consecuencias de su alteración: vértigo, pérdida del equilibrio con caídas y merma de la capacidad motora, y pérdida de agudeza visual. En los últimos años se han acumulado evidencias de que la pérdida de función vestibular tiene también consecuencias de carácter más amplio como son, entre otras, deterioro cognitivo, alteraciones hormonales y de la regulación autónoma, y modificación del ritmo circadiano. A pesar de la importancia del sistema vestibular, disponemos de escasas opciones terapéuticas para el tratamiento de sus patologías, que permanecen en su mayoría sin disponer de una respuesta clínica adecuada.

## **LA CÉLULA CILIADA**

El sistema vestibular comparte con el sistema auditivo un mismo tipo de célula sensorial responsable de la transducción, la célula ciliada (Fig. 1). Estas células reciben su nombre de los haces de estereocilios, prolongaciones tubulares de la célula que protruyen a un espacio lleno de un líquido llamado endolinfa. Los estereocilios contienen la maquinaria molecular responsable de la transducción de los estímulos mecánicos (el paso de las ondas de sonido en la cóclea, o las aceleraciones en el sistema vestibular) en cambios en el potencial eléctrico de la membrana de la célula ciliada. En



respuesta a estos cambios de potencial eléctrico, las células ciliadas modifican la cantidad de neurotransmisor que liberan, lo que se traduce en cambios en la frecuencia de potenciales de acción disparados por la neurona primaria del sistema auditivo o vestibular, encargada de transmitir hasta el cerebro la información sensorial. Puesto que ambos sistemas, auditivo y vestibular, se basan en un mismo tipo básico de célula transductora y de mecanismos moleculares y fisiológicos iguales o parecidos, no sorprende que en muchos casos presenten patologías simultáneamente. Así, ambos sistemas están afectados en muchos casos en los que hay un desarrollo anormal o ausente de células ciliadas, como ocurre en el síndrome de Usher

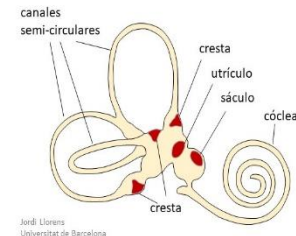
de tipo I debido a mutaciones en genes como MYO7A o CDH23. Sin embargo, existen también diferencias entre ambos sistemas, de modo que en otros casos sólo uno de ellos se encuentra afectado, como en el síndrome de Usher de tipo II debido a mutaciones en el gen USH2A, en el que la función vestibular no se ve alterada.

### **IMPLANTES COCLEARES E IMPLANTES VESTIBULARES**

La utilidad del implante coclear depende de dos factores esenciales. En primer lugar, que los usuarios sean pacientes que padecen sordera por falta de células ciliadas pero que disponen de una dotación de neuronas auditivas primarias funcionales. Ello permite generar percepción auditiva mediante la estimulación eléctrica de dichas neuronas por los electrodos del implante, la cual genera potenciales de acción remediando la estimulación fisiológica que realizan las células ciliadas en las personas sanas. En segundo lugar, la distribución tonotópica de la percepción auditiva a lo largo de la cóclea permite la generación de estímulos específicos de frecuencia mediante la activación selectiva de los diferentes electrodos dispuestos a lo largo del implante. Así, la estimulación del sistema auditivo por parte del implante es congruente con la que sería su estimulación fisiológica en un oído sano, lo que proporciona al cerebro una información útil.

El desarrollo del implante vestibular, todavía en fase experimental, depende también de la existencia de neuronas funcionales y de la posibilidad de estimularlas de manera mínimamente selectiva para que se generen señales útiles al cerebro. Todos los datos indican que las neuronas vestibulares pueden permanecer funcionales y susceptibles de estimulación en oídos con falta de células ciliadas. Sin embargo, parte de las funciones vestibulares presentan unas mayores dificultades en lo que refiere a la selectividad de la estimulación. A diferencia de la disposición lineal de las células ciliadas a lo largo de la cóclea, las células ciliadas de los órganos vestibulares se encuentran dispuestas en epitelios compactos. Esto determina la disposición de las aferencias neuronales y por tanto condiciona las posibilidades de estimulación selectiva, ya que la activación de un electrodo situado en la vecindad de un epitelio vestibular provocará la estimulación de toda la población de neuronas que inerva dicho epitelio. En cada oído hay cinco epitelios, tres situados en los tres canales semicirculares, dispuestos para la percepción de aceleraciones angulares como las derivadas de los movimientos rotacionales de la cabeza, y dos en los órganos otolíticos (utrículo y sáculo) dispuestos para la percepción de aceleraciones lineales como la gravedad y las generadas durante los movimientos corporales (Fig. 2). Los epitelios de los canales semicirculares tienen todas las células ciliadas orientadas en la misma dirección. Ante un estímulo, todas las neuronas que salen de dicho epitelio mostrarán un patrón similar de cambio (aumento o disminución) de la frecuencia de potenciales de acción. Por ello, un electrodo dispuesto para la estimulación de un canal semicircular puede generar un estímulo que remede un estímulo fisiológico. Por el contrario, en los epitelios sensoriales del utrículo y el sáculo, las células ciliadas se encuentran situadas en diferentes orientaciones. Durante un movimiento, algunas células del epitelio y sus correspondientes neuronas mostrarán un aumento de actividad, mientras que otras mostrarán una disminución de actividad. De manera conjunta, ello permite codificar con precisión la dirección de la aceleración. Por el contrario, una estimulación eléctrica provocará una estimulación conjunta de las neuronas que inervan el epitelio, generando un conjunto de señales de difícil interpretación para el cerebro. De todo ello, cabe esperar que diferentes funciones vestibulares tengan diferentes posibilidades de tratamiento

prostético, mejores para las funciones de los canales que para las de los órganos otolíticos. La investigación sobre implantes vestibulares que ha obtenido mayores avances es la que se desarrolla como una ampliación del implante coclear, dedicando electrodos para la estimulación de los canales semicirculares (1). Debe tenerse en cuenta que la cirugía utilizada actualmente para la colocación del implante vestibular es potencialmente lesiva para el sistema auditivo, de manera que no es éticamente aceptable la realización de un implante vestibular en un oído que no presente ya una importante merma de función auditiva. Con estos implantes vestibulares experimentales se ha logrado el restablecimiento de reflejos vestibulo-oculares y vestibulo-cólicos. Los estudios han demostrado además una mejora de habilidades visuales en situaciones dinámicas y del patrón de marcha. Estos logros se encuentran de momento restringidos a estudios de laboratorio, ya que no se permite todavía a los pacientes la utilización de los implantes en su vida diaria. Los avances actuales permiten pensar en la posibilidad de la aparición de implantes vestibulares de uso clínico en la próxima década.



## **PÉRDIDAS REVERSIBLES E IRREVERSIBLES DE FUNCIÓN AUDITIVA Y VESTIBULAR**

Además de congénitas, las pérdidas de función auditiva o vestibular pueden adquirirse por causas como la edad, el ruido, la exposición a agentes ototóxicos o la enfermedad de Ménière. Algunas de estas causas provocan pérdidas que en determinados casos muestran una parcial o completa reversión. Es bien conocido que una exposición aguda a ruido puede provocar un aumento de umbrales auditivos que puede resultar transitorio o permanente según la intensidad y la duración de la exposición. La investigación en modelos animales permitió asociar la hipoacusia permanente a la pérdida de células ciliadas y la hipoacusia transitoria a un daño en las aferencias neuronales de la cóclea. La demostración que este daño en las aferencias viene seguido de efectivos procesos de reparación proporcionó una explicación a la hipoacusia transitoria, definida como aquella en la que hay una alteración y posterior recuperación de los umbrales auditivos. Sin embargo, a lo largo de la última década se ha demostrado que la hipoacusia transitoria puede esconder una pérdida funcional permanente, con una reducción de la amplitud de los potenciales evocados auditivos a pesar de la recuperación de umbrales. La reducción de amplitudes refleja una degeneración de parte de las neuronas aferentes, mientras que la recuperación de umbrales refleja la supervivencia de las células ciliadas y la reparación de las terminales aferentes del resto de neuronas (2).

La reversibilidad de la alteración vestibular está bien ejemplarizada en la enfermedad de Ménière. En ella, el paciente sufre de forma repetida crisis de vértigo y acúfenos de los que se recupera. Sin embargo, la recuperación puede ser incompleta, dejando unos déficits residuales que se acumulan crisis tras crisis, progresando hasta la instauración de profundas alteraciones auditivas y vestibulares. Hay, por tanto, un componente permanente, probablemente dependiente de la pérdida de células ciliadas. Pero hay también un componente reversible cuyas causas permanecen por identificar.

La posible pérdida reversible de función vestibular también se ha puesto de manifiesto en casos clínicos de ototoxicidad por antibióticos aminoglucósidos. La toxicidad auditiva y vestibular es un efecto secundario bien conocido de estos antibióticos. En los casos en los que se interrumpe el tratamiento tras la aparición de sintomatología vestibular se ha observado una disparidad de evoluciones. Mientras que algunos pacientes presentan una persistencia de las pérdidas funcionales sufridas, otros presentan reversión parcial o incluso completa de la sintomatología. La falta de comprensión de las causas de dicha disparidad conlleva una falta de capacidad de pronóstico de la evolución del paciente, así como una total incapacidad de aproximación terapéutica.

### **LA SINAPSIS VESTIBULAR Y LA REVERSIBILIDAD DE LA PÉRDIDA DE FUNCIÓN VESTIBULAR.**

Datos recientes de nuestro y otros laboratorios indican que las sinapsis vestibulares pueden ser una estructura clave en la pérdida reversible de función vestibular. En nuestro laboratorio desarrollamos un modelo de ototoxicidad en ratas y ratones idóneo para el estudio de las bases de la pérdida funcional reversible de función vestibular (3, 4). Para ello, utilizamos un compuesto ototóxico modelo, el 3,3'-iminodipropionitrilo (IDPN). La ototoxicidad por IDPN en animales de experimentación presenta muchas similitudes con la ototoxicidad por aminoglucósidos. Sin embargo, su uso presenta numerosas ventajas frente a la bien conocida dificultad para estudios de ototoxicidad por aminoglucósidos en ratas y ratones. Con la simple adición de IDPN al agua de bebida de los animales de forma crónica se provoca una pérdida progresiva de función vestibular. Dicha pérdida es reversible si se pone fin a la exposición de forma más temprana, mientras que la reversibilidad disminuye cuando el tiempo de exposición ha sido más largo. Con este modelo, podíamos investigar las bases celulares y moleculares de la pérdida irreversible y reversible, comparando tres grupos de animales: animales sanos, animales con pérdida de función vestibular por exposición crónica a IDPN, y animales que habían mostrado o no recuperación funcional después del final del tiempo de exposición. Tal y como podía habíamos predicho, la pérdida irreversible de función se asoció a la pérdida de células ciliadas y la reversibilidad se asoció a su supervivencia. Además, el modelo nos permitió estudiar los fenómenos que ocurren en el oído interno de animales con pérdida de función transitoria.

Nuestros datos demostraron que la pérdida reversible de función vestibular transitoria por exposición crónica al ototóxico IDPN demostraron que dicha pérdida está asociada a la pérdida de estructuras moleculares de adhesión y de comunicación sináptica entre las células ciliadas y las terminales aferentes de las neuronas vestibulares primarias. Ello podía relacionarse con el tipo de eliminación que sufren las células ciliadas sometidas al estrés tóxico crónico. En modelos de exposición aguda se observa una degeneración rápida de las células ciliadas, normalmente siguiendo el patrón morfológico y molecular de la muerte celular controlada conocida con el nombre de apoptosis. En nuestro modelo de exposición crónica no se da apoptosis, sino que las células ciliadas son eliminadas mediante un proceso de extrusión que las expulsa del epitelio sensorial hacia la cavidad endolinfática. De nuestros datos se deduce que el desacoplo sináptico y la alteración de su adhesión serían los primeros pasos, todavía reversibles, que darían las células ciliadas hacia su posterior extrusión en caso de persistir la agresión tóxica.

Usando un modelo diferente, el grupo del Dr. Christian Chabbert también ha observado la reversibilidad de la disfunción vestibular asociada a la reparación de sinapsis (5). En su modelo,

los animales recibían una inyección trans-timpánica de ácido kaínico en uno de los oídos. Este compuesto se une a los receptores post-sinápticos de glutamato, provocando una estimulación excesiva que resulta lesiva para las terminales aferentes de las neuronas auditivas y vestibulares. A las pocas horas de la inyección, los animales mostraban un cuadro completo de pérdida funcional en la oreja inyectada. Ello venía seguido de una recuperación funcional a lo largo de los días siguientes. Los estudios histológicos demostraron claramente que la inyección provoca un daño en las aferentes vestibulares y que la recuperación funcional es paralela a la reparación de las aferentes y las sinapsis que las células ciliadas establecen con ellas.

El daño de estructuras post-sinápticas por estimulación excesiva de receptores de glutamato es bien conocido y recibe el nombre de excitotoxicidad. El glutamato es el principal neurotransmisor del sistema nervioso central y la excitotoxicidad juega un papel central en múltiples patologías, como por ejemplo la muerte neuronal secundaria a periodos de isquemia cerebral, debido al exceso de secreción de glutamato que ocurre cuando las neuronas se encuentran en hipoxia. En el sistema auditivo, se ha demostrado el mismo papel de la excitotoxicidad en caso de isquemia, y su responsabilidad en la hipoacusia transitoria por ruido explicada anteriormente. En este caso, el ruido comporta un exceso de secreción de glutamato por parte de las células ciliadas que termina dañando las aferentes auditivas. En el sistema vestibular, los estudios del Dr. Chabbert muestran la operación de mecanismos similares, que ofrecen una posible explicación del cuadro conocido como neuritis vestibular o vestibulopatía periférica aguda.

Hace ya tiempo que se reconoció la pérdida de células ciliadas o de neuronas vestibulares primarias como la causa principal de la pérdida irreversible de función vestibular. Las investigaciones recientes aquí expuestas indican que la sinapsis entre la célula ciliada y la neurona vestibular es probablemente el punto crítico de daño en otras ocasiones, en particular aquellas en las que hay una posible reversibilidad de la pérdida funcional.

## Referencias

- 1.- Guyot J.-P., Pérez-Fornos A., Pelizzone M., Guinand N., van de Berg R., Stokroos R., Kingma H. Fifteen years of vestibular implant research in humans. ENT & Audiology News, 26 (2), Mayo/Junio 2017. <https://www.entandaudiologynews.com/features/audiology-features/post/fifteen-years-of-vestibular-implant-research-in-humans>
- 2.- Liberman M.C. Sordera oculta. Investigación y Ciencia, nº 469, Octubre 2015.
- 3.- Sedó-Cabezón L., Jedynek P., Boadas-Vaello P., Llorens J. Transient alteration of the vestibular calyceal junction and synapse in response to chronic ototoxic insult in rats. Disease Models and Mechanisms 8: 1323-1337, 2015.
- 4.- Greguske E.A., Carreres-Pons M., Cutillas B., Boadas-Vaello P., Llorens J. Calyx junction dismantlement and synaptic uncoupling precede hair cell extrusion in the vestibular sensory epithelium during sub-chronic 3,3'-iminodipropionitrile ototoxicity in the mouse. Archives of Toxicology, 2019.
- 5.- Gaboyard-Niay S., Travo C., Saleur A., Broussy A., Brugeaud A., Chabbert C. Correlation between afferent rearrangements and behavioral deficits after local excitotoxic insult in the

mammalian vestibule: a rat model of vertigo symptoms. *Disease Models and Mechanisms* 9: 1181-1192, 2016.

#### **PIES DE FIGURA**

Figura 1. Haces de estereocilios emergiendo del epitelio sensorial hacia la cavidad endolinfática en un canal semicircular de ratón. Cada haz corresponde a una célula ciliada vestibular.

Figura 2. Representación esquemática del oído interno, en el que se destacan los cinco epitelios sensoriales del sistema vestibular.

ARTÍCULO PUBLICADO EN LA REVISTA INTEGRACIÓN, DE LA FEDERACIÓN AICE, EN SU NÚMERO DE ABRIL 2019.