

El potencial endococlear en la insuficiencia renal experimental*

R. Urquiza ** y M. Morell

Departamento de Ciencias Fisiológicas
Facultad de Medicina
29080 Málaga (España)

(Recibido el 10 de septiembre de 1984)

R. URQUIZA and M. MORELL. *Endocochlear Potential in Experimental Renal Failure*. Rev. esp. Fisiol., 41, 407-410. 1985.

Endocochlear Potential (EP) was measured in male Wistar rats under control conditions and renal failure produced by means of bilateral nephrectomy. Results show a statistically significant ($p < 0.01$) decrease in EP measured in animals with renal failure. This finding is in accordance with the decrease in Na-K ATPase activity found in the cochlea and other structures on human and experimental kidney insufficiency.

Key words: Endocochlear potential, Renal failure.

Es un hecho conocido desde antiguo que las alteraciones de la función renal pueden provocar complicaciones audio-vestibulares. Sin embargo, los mecanismos por lo que éstas se producen continúan siendo objeto de múltiples trabajos de investigación clínica y experimental, estando sometidas a amplia discusión.

Gracias al incremento en el empleo de los métodos de diálisis y trasplante renal, ha aumentado progresivamente la expectativa vital de los enfermos renales crónicos, y estas complicaciones han pasado a un primer plano en la clínica, cobrando

un gran interés, como expresa la abundante producción bibliográfica.

Justificada la necesidad de aportar datos en este campo, diversos estudios experimentales han tratado de explicar la causa de la afectación auditiva en base a un trastorno de las propiedades de los fluidos laberínticos (2, 23), como ya había intuido GRAHE (11). Por ello se hacen necesarios estudios electrofisiológicos que representen localmente el funcionamiento de las estructuras cocleares, contribuyendo a explicar su alteración, y sirviendo de *nexo* con las propiedades hidroelectrolíticas de los fluidos que contienen. Como un primer paso en este sentido, parece ser el Potencial Endococlear (PE) el parámetro más indicado. Este potencial está generado por los sistemas de transporte activo para el Na y K localizados a nivel de la *stria vascula-*

* Trabajo realizado con la ayuda del FISS, n.º 83/901.

** Correspondencia: Dr. R. Urquiza, Departamento de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, 29080 Málaga.

ris (17, 21). Debido a ello, se ha podido demostrar (7) que, el desarrollo de estos sistemas tras el nacimiento guarda un estrecho paralelismo con los valores del PE. También decrece este potencial, hasta hacerse negativo, tras la inhibición de estos sistemas por sustancias específicas, como la oubaína (4, 14, 16), y por la privación del aporte de oxígeno (3, 12, 13). Así mismo cualquier otra alteración física o farmacológica que afecte a estos sistemas puede modificar el PE (3, 5, 8).

Precisamente, en los enfermos renales crónicos se ha demostrado de forma constante un estado de inhibición de la actividad Na-K ATPasa (25), confirmada por estudios experimentales a nivel intestinal (15), cerebral (19) y coclear (1).

Se ha encontrado también una disminución del valor absoluto del potencial de membrana, íntimamente relacionado con la actividad del sistema Na-K ATPasa a nivel celular (9), expresando biológicamente los hallazgos anteriores.

Hay, pues, una clara evidencia que sugiere la afectación del PE en la insuficiencia renal y supone el objetivo de este trabajo.

Material y Métodos

Se han utilizado ratas Wistar machos de peso comprendido entre 150-200 g. Los animales fueron seleccionados otológicamente mediante la respuesta al reflejo de Preyer, y la ausencia de alteraciones morfológicas en el examen otoscópico.

Se realizaron dos grupos experimentales, uno de control y otro de animales a los que se les provocó una insuficiencia renal aguda por nefrectomía bilateral vía dorsolumbar. A continuación se mantuvo a los animales con agua desionizada *ad libitum*, retirándoles la comida hasta la realización de las medidas a las 24 horas.

Las medidas del potencial endococlear (PE) se realizaron con microelectrodos (ME) de cristal rellenos de solución de ClK 3 M, cuyas resistencias oscilaron entre 2 y 5 M Ω , conectados a un dispositivo de medida, cuyo esquema se muestra en la figura 1.

Los animales fueron sistemáticamente monitorizados electrocardiográficamente. La temperatura corporal se mantuvo a 35°C mediante una sonda rectal (LM 335 National) y una mesa calefactora regulada por un dispositivo termostático. La frecuencia respiratoria se controló mediante un respirador para pequeños animales (S.R.I.) conectado, previa traqueotomía, a una cánula traqueal. Preparados así los animales se abordaron quirúrgicamente las cavidades del oído medio. Se practicó un orificio de unos 100 μ m en la cápsula ósea suprayacente a la escala media de la segunda espira basal coclear, y se introdujo el ME con la ayuda de un micromanipulador tridimensional hidráulico (MO 10 Narishige) hasta registrar el PE.

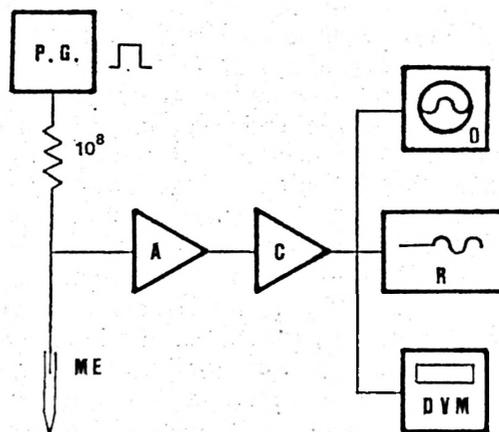


Fig. 1. Dispositivo utilizado para la medida del Potencial Endococlear.

A: preamplificador de microelectrodos; C: compensador; O: osciloscopio; DVM: voltímetro digital; R: registrador; ME: microelectrodo; P.G.: generador de pulsos para la medida de la resistencia del ME.

Los criterios empleados para considerar como válida la medida del PE fueron: Cambio brusco del potencial en respuesta a la penetración del ME. Potencial estable. Ninguna variación del potencial con movimientos de 50 μm (dentro de la escala media). Reproducibilidad tras la retirada y reinserción del ME. Ningún cambio en la resistencia del ME. Respuesta típica a la anoxia (parada del respirador).

Se desecharon todos los experimentos que no cumplieron dichos criterios.

Los datos estadísticos fueron tratados mediante un test «t» de Student para casos no apareados.

Resultados

Existe un descenso estadísticamente significativo ($t = -4,007$; $p < 0,01$) del PE tras la nefrectomía (tabla I), que supone 16,70 mV, es decir, un 19,78 % aproximadamente sobre el valor normal (84,41 mV).

Tabla I. Potencial endococlear (mV) en ratas normales y nefrectomizadas. Valores individuales de 6 casos y media \pm error estándar.

Controles	Nefrectomizadas
85,4	70,4
81,3	75,3
79,2	49,2
87,3	68,1
84,0	69,1
89,3	74,2
84,41 \pm 1,53	67,71 \pm 3,88

Discusión

El método empleado para la producción de la insuficiencia renal ha sido seleccionado entre otros (aminoglucósidos, glicerol, etc.) para evitar la posibilidad

de acciones directas del propio método sobre el oído. Por otra parte este método ha sido empleado ya para estudios otológicos (23).

Los criterios utilizados para considerar válidas las medidas del PE han sido muy rigurosos, ampliando los previamente empleados por los autores más prestigiosos (3).

Las medidas del PE en los animales normales (tabla I) son similares a las encontradas por otros autores (6).

En los animales nefrectomizados (tabla I), el descenso encontrado parece reflejar la inhibición de los sistemas generadores del PE, hecho que ya se ha demostrado en otros animales en situación de insuficiencia renal a nivel de la cóclea (1). En un modelo experimental similar (nefrectomía bilateral), MINKOFF *et al.* (19) encontraron en rata descensos de la actividad de la Na-K ATPasa a nivel cerebral y COTTON *et al.* (9), descensos en el valor absoluto del «potencial de membrana», en los enfermos con insuficiencia renal. Este potencial, que es también dependiente de los sistemas de transporte activo Na-K a través de la membrana, se ve paralelamente afectado, y asciende en valor absoluto (se hace más negativo) tras la diálisis un 11,08 % según estos autores.

Por otra parte, las alteraciones anatómicas encontradas en la *stria vascularis*, donde se han localizado estos sistemas de transporte, en la insuficiencia renal experimental (18) y humana (20), podrían ser la expresión morfológica de la afectación de las estructuras generadoras del PE y explicarían estos descensos.

Considerando el PE como el representante de la actividad metabólica coclear (13), no cabe duda de que hay una disminución de ésta, lo cual se aproxima, desde un punto de vista bioeléctrico, al concepto propuesto por TRASERRA y CARALPS (22) para explicar la causa de la afectación auditiva en la insuficien-

cia renal. Estos autores proponen que esta afectación estaría provocada por un deterioro prematuro del órgano, metabólicamente condicionante, y responsable de las lesiones encontradas a los distintos niveles.

El valor del descenso encontrado viene determinado por la íntima relación de este potencial con la actividad de la célula sensorial y, por tanto con la función, pues representa para las células ciliadas la «batería» que posibilita los fenómenos bioeléctricos a su nivel (10, 24). Hay que hacer notar, no obstante, que los microfónicos cocleares (generados a nivel de la célula sensorial) no están, al parecer, linealmente relacionados con el PE, por lo que es difícil valorar la repercusión de este descenso sobre los mismos, lo que hace necesaria la realización de experimentos posteriores que determinen estos potenciales bajo las mismas condiciones experimentales.

Resumen

Se mide el Potencial Endococlear (PE) en ratas Wistar machos en condiciones normales y sometidas a una situación de insuficiencia renal, provocada por medio de una nefrectomía bilateral. Los resultados muestran descensos estadísticamente significativos en los valores del PE en los animales sometidos a insuficiencia renal. Los resultados son concordantes con los descensos de la actividad de la enzima Na-K ATPasa encontrados en la cóclea y otras estructuras en la insuficiencia renal experimental y humana.

Bibliografía

- ADLER, D., FIEHN, W. y RITZ, E.: *Acta Otolaryngol.*, 90, 55-60, 1980.
- ADLER, D. y RITZ, E.: En «Inner ear biology». M. Portman y J. M. Aran, eds. Paris, 1977, 225-232.
- BOSHER, S. K.: *J. Physiol.*, 293, 329-345, 1979.
- BOSHER, S. K.: *Acta Otolaryngol.*, 90, 219-229, 1980.
- BOSHER, S. K., SMITH, C. y WARREN, R. L.: *Acta Otolaryngol.*, 75, 184-191, 1973.
- BOSHER, S. K. y WARREN, R. L.: *Proc. Roy. Soc. B.*, 171, 227-247, 1968.
- BOSHER, S. K. y WARREN, R. L.: *J. Physiol.*, 212, 739-761, 1971.
- BUTLER, R. A., KONISHI, T. y FERNÁNDEZ, C.: *Am. J. Physiol.*, 199, 688-692, 1960.
- COTTON, J., WOODWARD, T. A., CARTER, N. y KNOCHER, J. P.: *J. Clin. Invest.*, 63, 501-509, 1979.
- DAVIS, H.: *Physiol. Rev.*, 37, 1-32, 1957.
- GRAHE, K.: *Z. Hals. Hasen. Ohrenheilk.*, 8, 375-471, 1924.
- JOHNSTONE, B. M.: *Acta Otolaryngol.*, 60, 113-120, 1964.
- KONISHI, T., BUTLER, R. A. y FERNÁNDEZ, C.: *J. Acoust. Soc. Amer.*, 33, 349-356, 1961.
- KONISHI, T. y MENDELSON, M.: *Acta Otolaryngol.*, 69, 192-199, 1970.
- KRAMER, M. J., BACKER, A. y KRUCK, F.: *Clin. Chem. Acta*, 50, 13-18, 1974.
- KUIJPERS, W. y BONTING, S. L.: *Pflügers Arch.*, 320, 248-558, 1970.
- KUIJPERS, W. y BONTING, S. L.: *Pflügers Arch.*, 320, 359-372, 1970.
- MERCK, W., HOPPE-SEYLER, G. y CURTEN, J.: *Arch. Oto Rhino Laryngol.*, 214, 63-70, 1976.
- MINKOFF, L., GAERTNER, G., DARAB, M., MERCIER, C. y LEVIN, M. L.: *J. Lab. Clin. Med.*, 80, 71-78, 1972.
- ODA, M., PRECIADO, M. C., QUICK, C. A. y PAPARELLA, M. M.: *Laryngoscope*, 84, 1489-1506, 1974.
- TASAKI, I. y SPIROPOULOS, G. S.: *J. Neurophysiol.*, 22, 149-155, 1959.
- TRASERRA, J. y CARALPS, A.: *Acta Otorrinolaring. Esp.*, 23, 60-89, 1972.
- URQUIZA, R.: Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de Málaga, 1984.
- VERNON, J. y MEIKLE, M.: *Electrophysiology of the cochlea*. Academic Press, New York, 1974.
- WELT, L. G., SMITH, E. K. M., DUNN, M. J., SZERWINSKI, A., PROCTOR, H., COLE, C., BALFE, J. W. y GITELMAN, H. J.: *Trans. Assoc. Amer. Physicians*, 80, 217-229, 1967.