

# Cambios que produce la carbamazepina en la vía auditiva de ratas Wistar

Alfonso Alfaro-Rodríguez,\* Javier Vargas-Sánchez,\* Cindy Bandala,\*\* Rebeca Uribe-Escamilla\*

\*División de Neurociencias, \*\*Unidad de Apoyo a la Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación.

**Carbamazepine produces changes in the auditory pathway of Wistar rats**

## ABSTRACT

**Background.** Different results have been reported by various authors in studies regarding the impact of the (carbamazepine) CBZ on the auditory evoked responses. **Objective.** To evaluate the changes in auditory pathway at different sound intensities with CBZ at doses 30 mg/kg, in latencies and interpeak-interval brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in Wistar rats. **Material and methods.** Twenty adult male Wistar rats (body weight mean, 280-300 g) were used as subjects in this study. BAEPs elicited by stimulus of (30, 50 and 70 dB nHL) intensity and BAEP were obtained with and without CBZ treatment. **Results.** Peak latencies of BAEPs, between groups were different, in the group with CBZ peak latencies were delaying, but we compared interpeak-intervals between groups and we found significative differences in III-V and I-V at 70 dB nHL intensity. **Conclusions.** Our results suggest that CBZ modifies BAEPs interpeak-intervals at 70 dB, and latencies since they were delayed. Alterations in the generators of the later waves of BAEPs underlie, AED produced changes in hearing sensitivity with a single no toxic doses. Probably CBZ causes changes in endolymphatic ion composition in the rat inner ear, provoking that latency of BAEPs were delaying, but this requires further studies.

**Key words.** Carbamazepine. Brainstem. Auditory evoked potentials. Latencies. Interpeak-interval.

## INTRODUCCIÓN

Los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) son las respuestas eléctricas registradas en la vía auditiva provocadas por la estimulación auditiva. Los PEATC suelen registrarse por un máximo de 10 ms, provocados por estímulos de click. Los

## RESUMEN

**Introducción.** Varios autores han reportado diferentes resultados en estudios de investigación sobre el impacto de la carbamazepina (CBZ) sobre las respuestas de la vía auditiva. **Objetivo.** Evaluar los cambios en la vía auditiva por medio de potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) a diferentes intensidades de sonido administrando una dosis de CBZ de 30 mg/kg, en ratas Wistar. **Material y métodos.** Veinte ratas Wistar adultas, machos (peso promedio, 280-300 g) fueron usadas como sujetos de estudio. Los PEATC se realizaron con estímulos de 30, 50 y 70 dB nHL de intensidad, se obtuvieron los PEATC con y sin tratamiento de carbamazepina. **Resultados.** Los picos de las latencias de los PEATC entre los grupos fueron diferentes. En el grupo con CBZ se encontró prolongación en las latencias, al analizar los intervalos inter-onda entre los grupos, se encontraron diferencias significativas en los intervalos III-V y I-V a la intensidad de 70 dB nHL. **Conclusiones.** Los resultados sugieren que la CBZ modifica los intervalos inter-onda de los PEATC a una intensidad de 70 dB, además de prolongación de las latencias en general. CBZ produce cambios en la sensibilidad auditiva con una simple dosis no tóxica. Probablemente CBZ causa cambios en la composición del líquido endolinfático del oído interno de la rata, provocando que las latencias se vean afectadas, pero esto requiere futuros estudios.

**Palabras clave.** Carbamazepina. Potenciales auditivos de tallo cerebral. Latencias. Intervalos inter-onda.

generadores de las ondas I, II, III, IV y V de los potenciales involucran a las estructuras del nervio coclear, núcleos cocleares, complejo olivar superior, dorsal y rostral de la protuberancia y lemnisco lateral, respectivamente.<sup>1</sup> Los PEATC son sensibles a las lesiones del tallo cerebral: tumores, traumatismo, hemorragia, isquemia, desmielinización.<sup>2</sup>

Los fármacos antiepilépticos como la carbamazepina, fenitoína y ácido valpróico presentan varios efectos adversos, incluyendo anormalidades de los potenciales evocados auditivos, y en algunos casos alteraciones auditivas.<sup>3-5</sup> Se ha estudiado la posible influencia del tratamiento antiepiléptico sobre los potenciales evocados visuales y somatosensoriales, obteniéndose resultados contradictorios.<sup>6,7</sup>

La CBZ es un antiepiléptico comúnmente prescrito que ha demostrado ser eficaz contra las crisis parciales con o sin generalización secundaria.<sup>8</sup> Mervala<sup>9</sup> encontró una correlación entre los niveles séricos de CBZ y la prolongación de la latencia de los potenciales evocados mejorando la precisión de la evaluación funcional de los antiepilépticos dentro del sistema nervioso central. En cuanto a los efectos de la CBZ se ha reportado disminución de la velocidad de conducción en la porción distal de los nervios de extremidades inferiores,<sup>10</sup> así como un aumento de la latencia de los potenciales evocados auditivos y visuales.<sup>11-13</sup>

En otros estudios en los cuales los efectos de fármacos antiepilépticos sobre los PEATC fueron probados en modelos animales, la CBZ fue administrada a una dosis aguda.<sup>14-16</sup> En esos estudios, 150 mg/kg CBZ administrada en forma aguda aumentó la latencia de todas las ondas de PEATC en la rata y en el gato, pero estas dosis son tóxicas y causan daños neuronales, además de alteraciones en otros sistemas, que están vinculados con los cambios fisiológicos como el ciclo de sueño-vigilia. Hallazgos anteriores han demostrado que la concentración adecuada de CBZ en ratas es de 30 mg/kg.<sup>17</sup> Estos resultados sugieren que CBZ proporciona efectos neuroprotectores sobre el sueño y en contra de las crisis epilépticas. Estas dosis, es decir, dosis no tóxicas similares a las utilizadas para el tratamiento de pacientes con epilepsia, son poco utilizadas para experimentación con PEATC en animales de experimentación. Sitges y Nekrassov<sup>18</sup> encontraron aumento en la latencia de las ondas posteriores de PEATC, utilizando sólo estímulos de alta intensidad (100 dB).

Diferentes resultados han sido reportados por diversos autores en estudios de impacto sobre la CBZ en las respuestas evocadas auditivas.

## OBJETIVO

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de CBZ para conocer objetivamente el desempeño de los parámetros de los PEATC en tres intensidades de sonido (30, 50 y 70 dB) en ratas Wistar para comprobar los diferentes efectos de la CBZ en

el sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Animales

Fueron utilizadas 20 ratas macho de la cepa Wistar como sujetos de estudio (peso promedio: 280-300 g). Las ratas se mantuvieron en cajas de acrílico, cinco por caja a ciclos de luz-oscuridad (12-h luz/12-h oscuridad); comida y agua fueron administradas *ad libitum*. El procedimiento fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Rehabilitación con número 012/16. Se trataron de acuerdo con la guía para cuidado y uso de animales de experimentación.<sup>13</sup> Se utilizaron ratas macho porque metodológicamente envuelve menos dificultades que el uso de ratas hembras. En varios estudios se han demostrado fluctuaciones hormonales con efecto antiepiléptico en ratas hembras.<sup>19</sup> Los patrones antiepilépticos de las ratas macho muestran cambios atribuibles a las condiciones farmacológicas presentes. Los animales fueron adaptados a las condiciones de vida del laboratorio durante una semana antes del experimento. Las ratas se dividieron en un grupo control (n = 10) y otro experimental con CBZ (n = 10) (de acuerdo con Kira y Castro<sup>20-21</sup>).

### Droga

Las ratas se asignaron en el grupo experimental (n = 10), se les administró el reactivo carbamazepina de Sigma Aldrich (CBZ; 30 mg/kg de peso corporal, a través de un tubo intragástrico, disuelto en etanol y carboximetilcelulosa al 5%) 30 min antes de realizar los PEATC.

### Condiciones de grabación de los PEATC

El registro basal de los potenciales se realizó mientras los animales se encontraban en una cámara sono-amortiguada (control). Todos los animales (control, n = 10; CBZ, n = 10) fueron anestesiados con ketamina-xilazina (50 mg/kg-10 mg/kg, ip). Se utilizaron tres pequeños electrodos de aguja para el registro colocados debajo de la piel de la oreja derecha ipsilateral (electrodo de referencia) y en el vértice (electrodo activo) también en el oído contralateral (electrodo de tierra).

La impedancia de los electrodos se mantuvo siempre por debajo de 5,000 ohms. Los estímulos fueron admi-

nistrados y registrados utilizando un ordenador (Nicolet-Viasys-VikingQuest) ajustado a 100 ms de duración y clicks de polaridad alterna (tasa de repetición = 20 clicks/s), el filtro se ajustó de 300 Hz a 3 kHz. El sonido fue enviado utilizando un altavoz (Altech de punción 908-8A) calibrado a 70 dB y se colocó a una distancia de 70 cm, enfrente de la cabeza del animal (la longitud de la condición del aire 0.002 ms). Los registros se integraron mediante un dispositivo MFPE (mod. 110). La estimulación fue monoaural a campo abierto.

### Análisis estadístico

Todos los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar de la media. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, t de Student/U de Mann Whitney para comparar los grupos. La prueba ANOVA para medidas repetidas se utilizó para evaluar las variaciones de latencia de los potenciales respecto a 30, 50 y 70 decibelios después de la administración de CBZ. El criterio para la significancia estadística de todas las medidas fue de  $p < 0.05$ .

### RESULTADOS

La latencia de las ondas de los PEATC fue definida como el intervalo entre la aparición del estímulo auditivo y el pico positivo de la onda. Las medias y la desviación estándar de los grupos CBZ y control se muestran en el cuadro 1.

El tratamiento con CBZ se asoció con latencias significativamente prolongadas y con latencias de

los intervalos inter-onda prolongados (Figura 1). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en las latencias pico entre ambos grupos analizados en 30, 50 y 70 dB ( $p < 0.05$ ), mientras que al analizar los intervalos entre los grupos sólo se encuentran diferencias significativas en el intervalo I-III en 30 dB ( $p < 0.05$ ), III-V en 70dB ( $p < 0.05$ ) y I-V a 70 dB ( $p < 0.05$ ) (Cuadro 1).

### DISCUSIÓN

Los potenciales evocados representan la actividad sumada de grandes poblaciones de neuronas activadas en sincronía; si la sincronización de la actividad neuronal se retrasa de manera uniforme en toda la población celular, un componente del potencial evocado resultará retardado. Los potenciales evocados auditivos proporcionan una medida objetiva de la disfunción neurológica en el sistema auditivo y el tronco cerebral. Las latencias inter-onda evalúan la función del octavo nervio craneal y la parte baja del puente (intervalo I-III), la parte superior del puente/cerebro medio (intervalo III-V).<sup>22</sup>

Los resultados de los potenciales evocados son muy útiles y ayudan a la comprensión de la fisiopatología de los trastornos auditivos, éstos sugieren que la CBZ tiene un efecto activador sobre el sistema auditivo periférico, que está probablemente implicado en el desarrollo de una falsa percepción superior del habla, en algunos pacientes tratados con carbamazepina.<sup>23</sup>

Cuadro 1. Latencias de los PEATC entre el grupo control y grupo con CBZ (30 mg/kg).

		Latencias (ms)			Intervalos		
		I	III	V	I-III	III-V	I-V
30 dB	Control	1.90 $\pm$ 0.09	3.22 $\pm$ 0.10	5.02 $\pm$ 0.14	1.32 $\pm$ 0.16	1.80 $\pm$ 0.11	3.12 $\pm$ 0.15
	CBZ	2.07 $\pm$ 0.13	3.52 $\pm$ 0.26	5.32 $\pm$ 0.38	1.45 $\pm$ 0.15	1.80 $\pm$ 0.17	3.25 $\pm$ 0.26
	P	0.001*	0.0001*	0.02*	0.03*	NS	NS
50 dB	Control	1.78 $\pm$ 0.10	3.20 $\pm$ 0.09	5.08 $\pm$ 0.29	1.42 $\pm$ 0.16	1.88 $\pm$ 0.20	3.0 $\pm$ 0.33
	CBZ	1.95 $\pm$ 0.14	3.44 $\pm$ 0.21	5.36 $\pm$ 0.30	1.49 $\pm$ 0.12	1.92 $\pm$ 0.22	3.41 $\pm$ 0.20
	P	0.001*	0.002*	0.04*	NS	NS	NS
70 dB	Control	1.58 $\pm$ 0.04	3.15 $\pm$ 0.10	4.88 $\pm$ 0.26	1.57 $\pm$ 0.10	1.70 $\pm$ 0.17	3.27 $\pm$ 0.25
	CBZ	1.75 $\pm$ 0.10	3.36 $\pm$ 0.14	5.33 $\pm$ 0.34	1.61 $\pm$ 0.05	1.47 $\pm$ 0.23*	3.58 $\pm$ 0.24*
	P	0.001*	0.007*	0.001*	NS	0.003*	0.008*

\* $p < 0.05$  (diferencias estadísticamente significativas).

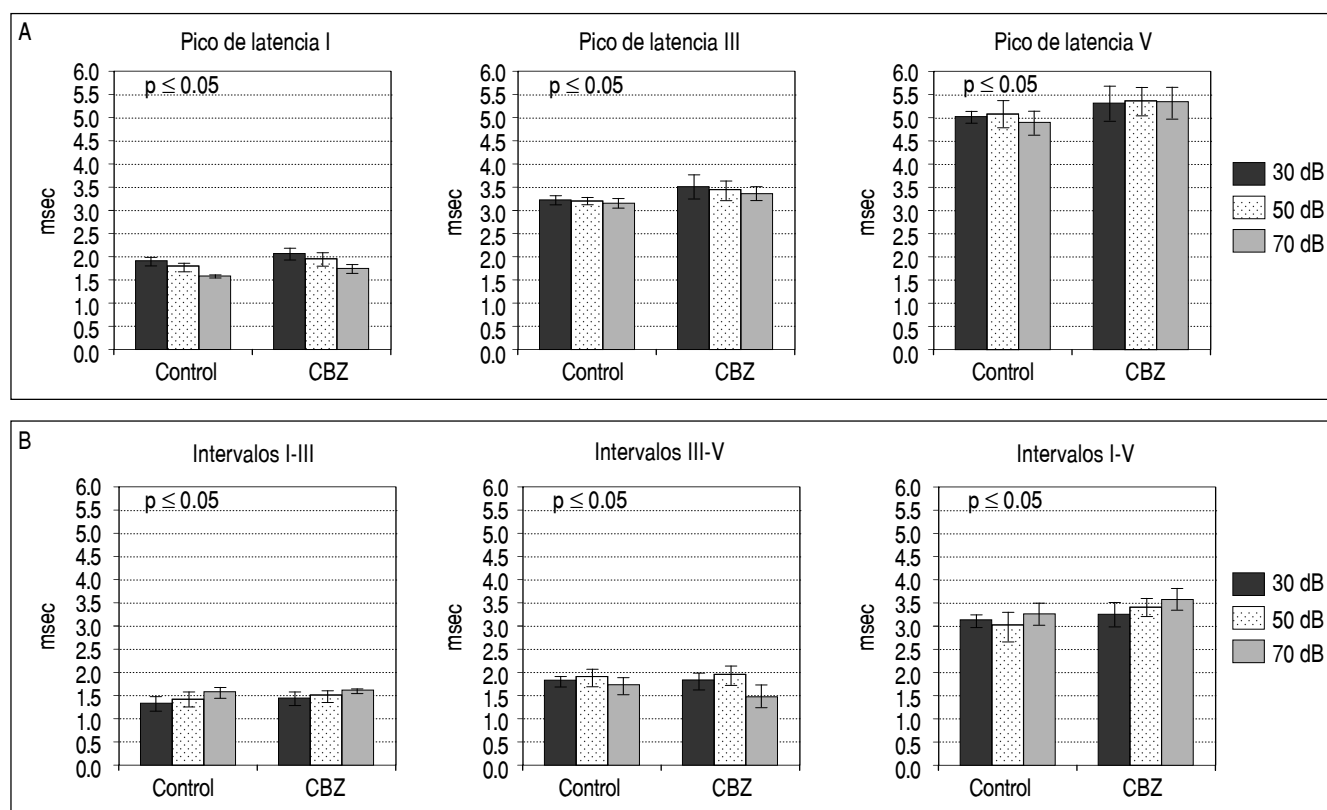


Figura 1. Registro de secuencias de PEATC en grupo control (A) y grupo CBZ (B).

El objetivo principal de esta investigación fue estudiar los cambios de las latencias de las ondas de los PEATC con la administración de CBZ. También se analizaron los intervalos-interonda con el fin de conocer el efecto de la droga, ya que se consideró que CBZ está relacionada con los cambios de iones en el líquido endolinfático, regulando los niveles de iones en pacientes con epilepsia, ya que los pacientes con epilepsia no medicados muestran intervalos inter-onda normales.<sup>24</sup>

La administración aguda y crónica de CBZ provoca intervalos inter-onda significativamente prolongados; estos hallazgos indican la desaceleración de la conducción a nivel del tallo cerebral.<sup>25,26</sup>

Por lo tanto, la electrofisiología clínica apoya los hallazgos experimentales que indican que la CBZ deprime múltiples vías en el tallo cerebral.<sup>27</sup>

La CBZ causa un bloqueo sostenido de la descarga repetitiva de las neuronas: este drástico efecto es causado por el bloqueo de los canales de sodio o calcio dependientes de voltaje. La CBZ bloquea los canales de sodio activados por voltaje a causa de la inhibición del potencial de acción en los axones mielinizados. El oído interno tiene vías de absorción para  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  que contribuyen a la homeostasis de

la composición de la endolinfa, el fluido luminal. La regulación de la composición de iones de endolinfa es esencial para la audición normal, la absorción de sodio por la membrana de Reissner se cree que contribuye a la homeostasis del volumen de endolinfa coclear.<sup>28</sup> La endolinfa coclear tiene una composición de iones única, con una alta concentración de  $\text{K}^+$  ( $\gg 160 \text{ mM}$ ) y una baja concentración de  $\text{Na}^+$  ( $\gg 1.5 \text{ mM}$ ). La composición de iones de endolinfa vestibular es similar ( $\text{K}^+ \gg 150 \text{ mM}$ ,  $\text{Na}^+ \gg 9 \text{ mM}$ ).<sup>29</sup> Se cree que la composición iónica poco común de la endolinfa es esencial para la función de las células ciliadas sensoriales. La estimulación de las células ciliadas se logra mediante la apertura de canales mecanotransductores no selectivos.<sup>30</sup> Los ratones que carecen de potencial endococlear son sordos, lo que indica que este potencial es obligatorio para la adecuada audición.

El oído interno tiene vías de absorción tanto para  $\text{Na}^+$  como para  $\text{K}^+$ , que contribuyen a la homeostasis de la composición del líquido endolinfático. Su regulación iónica es esencial para la audición normal.<sup>31,32</sup>

El  $[\text{Na}^+]$  endolinfático elevado puede producir pérdida de audición a través de alteraciones de las pro-

piedades mecánicas de la membrana tectorial y la función de las células ciliadas internas, que pueden formar vesículas de su membrana apical en respuesta a la carga de Na<sup>+</sup>. Los cambios en la tasa de transporte neto de Na<sup>+</sup> (así como otros solutos) conducen a cambios de volumen en la endolinfa, ya que el flujo neto de soluto está acoplado a los movimientos del agua.<sup>33</sup>

Los mecanismos de acción de la CBZ son complejos, se cree que trabaja en diferentes niveles del sistema nervioso, incluyendo canales de membranas, segundos mensajeros y neurotransmisores.<sup>34</sup>

Lo novedoso es utilizar ratas, con una dosis terapéutica de CBZ, demostrando que con una sola dosis existen cambios a nivel de potenciales evocados auditivos.

Asimismo, los potenciales auditivos se han estudiado a una intensidad muy alta; en este caso, se utilizaron estímulos a diferentes intensidades para obtener mayores datos; se encontraron diferentes resultados en dichos estudios. Para explicar los resultados obtenidos se tomó como base lo que se ha estudiado en ratas con el manejo de antiepilépticos.

## CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que una sola dosis de CBZ administrada a ratas, dosis similar a la utilizada en pacientes con epilepsia, provoca diferentes cambios a nivel de la vía auditiva central y periférica, medido en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

A nivel periférico la CBZ produce disminución de la conducción en el nervio auditivo provocando retardo de las latencias de los potenciales dependiente de la onda I.

A nivel central la CBZ provocó en las ratas, aumento del intervalo I-III a 30 decibeles y acortamiento del intervalo inter-onda III-V a 70 decibeles. Dependiendo de la intensidad del estímulo CBZ prolonga o disminuye significativamente los intervalos-interonda, dicho efecto se debe a que existe un mayor reclutamiento de fibras en estímulos de alta intensidad (70 dB), los estímulos supra-umbral pueden activar más neuronas o puede inducir a una mayor sincronía entre las neuronas.<sup>35</sup>

## REFERENCIAS

1. Luo JJ, Khurana DS, Kothare SV. Brainstem auditory evoked potentials and middle latency auditory evoked potentials in young children. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 383-8.
2. Burkard RF, Don M. The auditory brainstem response. In: Burkard RF, Don M, Eggermont JJ (eds.). *Auditory evoked poten-*

tials. Basic principles and clinical application. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 229-50.

3. Kashihara K, Imai K, Shiro Y, Shohmori T. Reversible pitch perception deficit due to carbamazepine. *Int Med* 1998; 37: 774-5.
4. Kobayashi T, Nisijima K, Ehara Y, et al. Pitch perception shift: A rare side-effect of carbamazepine. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55: 415-7.
5. Yoshikawa H, Abe T. Carbamazepine-induced abnormal pitch perception. *Brain Dev* 2003; 25: 127-9.
6. Marciani MG, Spannedda F, Mattia D. Neurophysiologic and neuropsychologic profiles of lamotrigine in epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 159-63.
7. Mervaala E, Partanen J, Nousianinen U, Sivenius J, Riekkinen P. Electrophysiologic effects of gamma-vinyl-GABA and carbamazepine. *Epilepsia* 1989; 30: 189-93.
8. Wu X, Xiao CH. Quantitative pharmaco-EEG of carbamazepine in volunteers and epileptics. *Clin Electroencephalogr* 1996; 27: 40-5.
9. Mervaala E, Keränen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 475-8.
10. Krause KH, Berlitz P. Nerve conduction velocity in patients under long term treatment with antiepileptic drugs. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1990; 30: 61-4.
11. Mecarelli O, Rinalduzzi S, Accornero N. Changes in color vision after a single dose of vigabatrin or carbamazepine in healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 23-6.
12. Verotti A, Trotta D, Cutarella R, Pascarella R, Morgese G, Chiarelli F. Effects of antiepileptic drugs on evoked potentials in epileptic children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 397-402.
13. Zgorzalewicz M. Bimodal evoked potentials during longterm therapy with conventional or slow release preparations of carbamazepine and valproic acid in children and adolescents with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2000; (Suppl. 1): 119-28.
14. Faingold CL, Hoffmann WE, Stittsworth JD Jr. Pentylentetrazol-induced enhancement of reticular formation auditory evoked potentials and acoustic startle responses in the cat. *Neuropharmacology* 1981; 20: 787-9.
15. Hirose G, Kitagawa Y, Chujo T, Oda R, Kataoka S, Takado M. Acute effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials: clinical and experimental study. *Neurology* 1986; 36: 1521-4.
16. Hirose G, Chujo T, Kataoka S, Kawada J, Yoshioka A. Acute effects of anticonvulsants on brain-stem auditory evoked potentials in rats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75: 543-7.
17. Alfaro-Rodríguez A, González-Piña R, Arch-Tirado E, Carrasco-Portugal M, Pérez-Guillé B, Soriano-Rosales RE, et al. Neuro-protective effects of carbamazepine on sleep patterns and head and body shakes in kainic acid-treated rats. *Chem Biol Interact* 2009; 180: 376-82.
18. Sitges M, Nekrassov V. Acute and chronic effects of carbamazepine, phenytoin, valproate and vinpocetine on BAEP parameters and threshold in the guinea pig. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 420-6.
19. Riaz K, Honar H, Homayoun H, Rashidi N, Dehghani M, Sadeghipour H, Gaskari SA, et al. Sex and estrus cycle differences in the modulatory effects of morphine on seizure susceptibility in mice. *Epilepsia* 2004; 45: 1035-42.
20. Kirk RF. *Experimental design: Procedures for the behavioral sciences*. 2nd Ed. Brooks/Cole; 1982.
21. Castro L. *Diseño experimental sin estadística. Usos y restricciones en su aplicación a las ciencias de la conducta*. 2a Ed. México: Trillas; 1992.
22. Chaudhary Shatdal, Karki Prahlad, Bajaj Bhupender Kumar. Evaluation of Brainstem auditory evoked potential in diabe-

- tics. *Journal of Universal College of Medical Sciences* 2013; 1(2): 8-12.
23. Wakamoto H, Kume A, Nakano N. Elevated pitch perception owing to carbamazepine-activating effect on the peripheral auditory system: auditory brainstem response study. *J Child Neurol* 2004; 19: 453-5.
  24. Rysz A, Gajdowski K. Effect of phenytoin and carbamazepine on evoked potentials in patients with newly diagnosed epilepsy. Part II. Brainstem auditory evoked potentials. *Neurol Neurochir Pol* 1996; 6: 971-9.
  25. Van der Meyden CH, Bartel RP, De Sommers K, et al. Effect of acute doses of controlled-release carbamazepine on clinical, psychomotor, electrophysiological, and cognitive parameters of brain function. *Epilepsia* 1992; 33: 335-42.
  26. Mervaala E, Keranen T, Tiihonen P, Riekkinen P. The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 475-8.
  27. Fromm GH. Effects of different classes of antiepileptic drugs on brain-stem pathways. *Federation Proc* 1985; 44: 2432-5.
  28. Yamazaki M, Kim KX, Marcus DC. Sodium selectivity of Reissner's membrane epithelial cells. *BMC Physiol* 2011; 1: 11-14.
  29. Wangemann P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. In Dallos P, Popper AN, Fay RR (eds.). *The Cochlea*. Springer-Verlag, New York; 1996, p. 130-85.
  30. Gründer S, Müller A, Ruppertsberg JP. Developmental and cellular expression pattern of epithelial sodium channel alpha, beta and gamma subunits in the inner ear of the rat. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 641-8.
  31. Marcus DC, Wangemann P. Inner ear fluid homeostasis. In: Fuchs PA (ed.). *The Oxford Handbook of Auditory Science: The Ear*. Oxford: Oxford University Press; 2010: 213-30.
  32. Marcus DC, Wangemann P. Cochlear and Vestibular Function and Dysfunction. In: Alvarez-Leefmans FJ, Delpire E. *Physiology and Pathology of Chloride Transporters and Channels in the Nervous System-From molecules to diseases*. New York: Elsevier; 2009, p. 425-37.
  33. Kim SH, Marcus DC. Regulation of Sodium Transport in the Inner Ear. *Hear Res* 2011; 280(1-2): 21-9.
  34. De la Cruz M, Bance M. Carbamazepine induced sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery* 1999; 125: 225-7.
  35. Eggermont JJ. Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditory cortex. *Hearing Research* 2007; 229: 69-80.

*Reimpresos:*

**Alfonso Alfaro-Rodríguez**  
 División de Neurociencias  
 Instituto Nacional de Rehabilitación  
 Av. México-Xochimilco, Núm. 289  
 Col. Arenal de Guadalupe  
 14389, México, D.F.  
 Tel.: 5999-1000, Ext. 19303  
 Correo electrónico: alfa1360@yahoo.com.mx

*Recibido el 17 de enero 2014.  
 Aceptado el 15 de abril 2014.*