

Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas

Navarro-Meza María C, Orozco-Chávez Eduardo, Díaz-Rodríguez Sergio I, González-González José A, Borjas del Toro María de L, Carmona-Navarro David E.

Autor para correspondencia

María Cristina Navarro Meza, Departamento de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Dirección: Av. Soledad Orozco #203 Zapopan, Jalisco.
Contacto al correo electrónico jefaturainvestigación@hotmail.com

Palabras clave: ginkgo biloba, hipoacusia, ruido, vasodilatador, vitaminas.

Keywords: ginkgo biloba, hearing loss, noise, vasodilator, vitamins.



Hallazgos histológicos de la cóclea de cobayos expuestos al ruido y tratados con vasodilatador y vitaminas

Navarro-Meza María C^a, Orozco-Chávez Eduardo^b, Díaz-Rodríguez Sergio I^c, González-González José A^d, Borjas del Toro María de L^e, Carmona-Navarro David E^f

Resumen

Introducción

La pérdida auditiva inducida por ruido afecta a 20 millones de trabajadores. No existe un fármaco de elección para disminuir el daño coclear inducido por este agente físico.

Material y Métodos

Estudio experimental comparativo, donde se incluyeron nueve cobayos que se agruparon en tres grupos; al primero se administró vasodilatador (ginkgo biloba), al segundo vitaminas (A, C, E y magnesio), y al tercero solución fisiológica. Todos se expusieron a 80 decibeles por ocho horas diarias por siete días; posteriormente se sacrificaron extrayendo la cóclea, realizándose la comparación histológica de los grupos de acuerdo a la clasificación de Covell y Davis.

Resultados

Al comparar el vasodilatador contra placebo, encontramos un valor de $p < 0.002$ a favor del primero; pero al comparar el vasodilatador contra vitaminas, no encontramos significancia estadística.

Discusión

Se propone la realización de más estudios para verificar si el vasodilatador, puede dar la misma protección al oído humano y así establecerse como medicamento profiláctico en trabajadores expuestos a ruido.

Palabras clave: *ginkgo biloba, hipoacusia, ruido, vasodilatador, vitaminas*

a. Servicio de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

b. Servicio de Nutriología Clínica, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

c. Servicio de Otorrinolaringología de Centro Médico Mérida Yucatán.

d. Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

e. Servicio Social en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

f. Endocrinología del Hospital Fray Antonio Alcalde, Universidad de Guadalajara.

Autor para correspondencia

María Cristina Navarro Meza, Departamento de Audiología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías ISSSTE. Dirección Av. Soledad Orozco #203 Zapopan, Jalisco. Contacto al correo electrónico jefaturainvestigacion@hotmail.com

Histological findings of the coways cochlea exposed to the noise and treated with vasodilator and vitamins

Abstract

Introduction.

Noise-induced hearing loss affects 20 million workers. There is no drug of choice to reduce the cochlear damage induced by this physical agent.

Material and Methods.

Comparative experimental study, which included nine guinea pigs that were grouped into three groups: the first, received a vasodilator (ginkgo biloba); the second received vitamin A, C, E and magnesium; meanwhile the third group, received saline.

All guinea pigs were exposed to 80 decibels for eight hours a day for seven days; Afterwards, the cochlea were analyzed and a comparison of the groups according to the Covell and Davis classification was made.

Results.

When comparing the vasodilator against placebo, we found a value of $p < 0.002$ in favor of the first; but when comparing the vasodilator against vitamins, we did not find statistical significance.

Discussion.

We propose to carry out more studies to verify if the administration of vasodilators could protect the human ear and thus be established as a prophylactic medicine in workers exposed to noise.

Key Words: ginkgo biloba, hearing loss, noise, vasodilator, vitamins

Introducción

Se estima que a nivel mundial cerca del 12% de la población se encuentra en riesgo de hipoacusia inducida por ruido (HIR), lo que equivale a seiscientos millones de trabajadores.¹ La Organización Panamericana de la Salud (OPS), señala que la prevalencia de HIR en América Latina es del 17%.²

En los Estados Unidos de América (EE.UU) la pérdida auditiva inducida por exposición a ruido es una de las 10 enfermedades ocupacionales más frecuentes y puede acompañarse en un 5% de acúfeno. Asimismo, tres cuartas partes de la población en ciudades industrializadas padecen algún grado de HIR en los entornos laborales y el costo por el pago de incapacidad y pensiones es de 700 mil dólares al año.^{3,4}

En México, de acuerdo a la información encontrada, este padecimiento representó el 41% del total de las enfermedades ocupacionales en el 2006.⁴

El daño auditivo por la exposición a ruido se mide en decibeles (dB) y está relacionado con la exposición; cuanto más alto sea el sonido mayor daño. El riesgo por pérdida de audición en niveles superiores a 80 dB durante ocho horas al día, puede ocasionar trauma acústico; considerada como una alteración permanente y progresiva de las estructuras del órgano de Corti, manifestándose como hipoacusia neurosensorial.⁵

La prevención de la HIR, se fundamenta en la reducción de la fuente acústica y usar equipo de protección auditivo; sin embargo, cuando los niveles de ruido rebasan los 130 (dB), estas medidas no son suficientes.^{6,7}

Dentro de las pruebas para detección de HIR, contamos con la audiometría, que es el estándar de oro, siendo una prueba subjetiva que requiere la colaboración del paciente. El otro método, es el registro de las emisiones otoacústicas (EOA), que constituyen una herramienta valiosa que mide la respuesta fisiológica ante estímulos auditivos y no está supeditada a la subjetividad del sujeto en estudio, ya que permite valorar la respuesta coclear de las células ciliadas externas.^{6,8}

Respecto a la terapia médica, no hay un medicamento de elección que reduzca la HIR, sin embargo, existe la teoría de que haciendo sinergia de vasodilatadores y multivitamínicos, ambos aumentan sus propiedades de protección auditiva, aunque no podamos contar con un fármaco único, dificultando la dosificación y las combinaciones idóneas.^{7,8}

No obstante, en estudios realizados con vasodilatadores como el extracto de ginkgo biloba, se ha observado, que protege las células del órgano de Corti frente al estrés oxidativo celular y esto favorece la mejoría de hipoacusia. Asimismo, los complejos vitamínicos sobre todo la A, C, E y algunos minerales como el magnesio, pueden aumentar el flujo vascular, sobre todo para la isquemia tisular de las células ciliadas del órgano de Corti.⁷

El cobayo resulta un modelo ideal para estudios audiológicos; ya que el hueso temporal y las estructuras auditivas del oído medio e interno son similares al del humano.⁸ La sensibilidad del oído del cobayo, tiene un rango de frecuencia entre los 500 hasta 10 000Hz.⁹

La clasificación histopatológica de daño tisular de acuerdo a los cambios por exposición a ruido fue desarrollada por Covell-Davis, marcando nueve niveles.¹⁰

El número uno y dos son considerados normales. El tres y cuatro son cambios reversibles, con tumefacción moderada, picnosis de las células ciliadas, redistribución ciliar con pequeñas vacuolas de las células de sostén, desplazamiento en la capa de células en la superficie basal de la membrana. En el nivel cinco y seis se observa marcada tumefacción y desintegración, picnosis, cariorrexis de las células ciliadas externas, fracturas y fusión de los estereocilios, grandes vacuolas y separación de las células de sostén y gran alteración de las células ciliadas internas. En el nivel siete existe ausencia de las células ciliadas y de Deiters; las cuales se encuentran separadas de la membrana basilar, así como ausencia de células mesoteliales. En el nivel ocho existe un mayor número de las células ciliadas externas e internas ausentes y ruptura de la membrana de Reissner. En el nivel nueve hay células ciliadas totalmente destruidas y el órgano de Corti colapsado o ausente.

Es prioridad implementar un programa de conservación de la audición, a fin de promover y preservar la salud auditiva. La HIR es de gran relevancia dentro de los problemas de salud ocupacional, repercutiendo en la calidad de vida del individuo, es por esto que la importancia de la detección precoz de esta afección es fundamental.

Material y Métodos

Se trata de un estudio experimental comparativo, donde se incluyen nueve cobayos machos clínicamente sanos y se excluyeron cobayos albinos o que presentaran algún déficit audiológico demostrado en estudios audiológicos.

Se practicaron EOA en ambos oídos de los animales de experimentación siete días previos para detectar el déficit auditivo, introduciendo en el canal externo del oído, una oliva que tiene un micrófono que permite recoger el sonido producido por las células ciliadas externas (Figura 1, A).

Posteriormente los cobayos se colocaron dentro de una caja cerrada, a continuación se dividieron en tres grupos aleatorios; a todos se les dio tratamiento una semana. Todos los grupos fueron medicados por vía oral y administrando la dosis estándar para el compuesto activo y placebo de acuerdo a miligramos por peso corporal. El primer grupo (n=3) recibió ginkgo biloba 3 mg/kg; el segundo grupo (n=3) vitamina A 2.1 mg/kg, vitamina C 71.4 mg/kg, vitamina E 26 mg/kg y magnesio 343 mg/kg. El grupo control (n=3), recibió solución fisiológica 0.3 ml. Para la emisión de ruido se utilizó un dispositivo de alarma contra incendio durante ocho horas y la exposición diaria fue de 80 dB de intensidad durante el periodo de estudio, que fue de siete días.

Para el procedimiento anestésico, se utilizó tiopental sódico a dosis de 10 mg/kg. Luego, se realizó una incisión del tórax y abdomen para visualizar que el corazón latía con normalidad; se preparó una solución fijadora con formaldehído la cual se infundió directamente al ventrículo izquierdo, provocando la muerte de los animales durante su administración. Esta técnica mantiene la estructura celular de los tejidos tratados, evitando los cambios obligados post mortem. Se procedió a la resección de hueso temporal y extirpación de la totalidad de



Figura 1. A. Cobayo sometido a prueba de estimulación de emisiones otoacústicas. B. Resección de hueso temporal para extracción de cócleas.

las cócleas, que al final fueron 18, se dispuso del material biológico para ser fijado con técnica convencional y enviado al laboratorio de histopatología para su análisis (Figura 1, B). Se solicitó que la lectura de las muestras se hiciera aplicando la clasificación de Covell y Davis. En el estudio histológico se usó las tinciones de hematoxilina y eosina así como tinción tricrómica de Masson.

El presente trabajo llena todos los requisitos de las normas internacionales y bioéticas para la experimentación en animales, y fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del centro sede.

Resultados

De acuerdo a la clasificación de Covell y Davis, estos fueron los siguientes hallazgos.

En el grupo 1, se pudo apreciar que las cócleas corresponden al nivel 1 y 2. En el grupo 2, que recibió vitamina A, C, E y magnesio, se encontraron alteraciones correspondientes al nivel 3 y 4. En el grupo tratado con placebo, se demostraron alteraciones correspondientes al nivel 7 y 8 (Figura 2).

Para evaluar la eficacia de ginkgo biloba en la protección de la cóclea durante la exposición al ruido, utilizamos la estadística de chi cuadrada para muestras independientes; y al comparar ginkgo biloba (grupo 1) contra placebo (grupo 3), encontramos una $p < 0.002$ que tiene diferencia estadística significativa a favor del ginkgo biloba. Al comparar el ginkgo biloba (grupo 1) contra vitamina A, C, E y magnesio (grupo 2), encontramos una $p < 0.6$ sin diferencia estadística significativa.

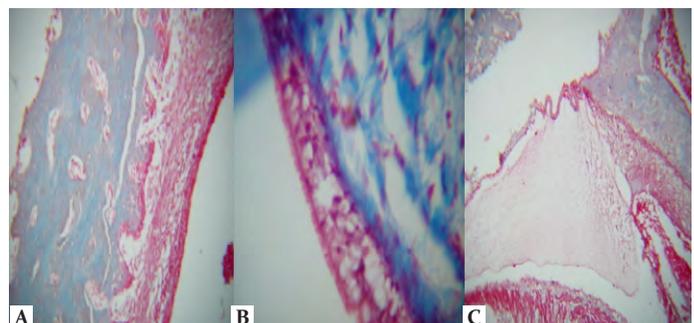


Figura 2. Alteraciones histológicas en grupos experimentales. A. Cambios histopatológicos del grupo tratado con ginkgo biloba (nivel 1 y 2); B. Grupo tratado con vitaminas A, C, E y magnesio (nivel 3 y 4) y C. Grupo tratado con placebo (nivel 7 y 8).

Discusión

La exposición al ruido mayor a 80 dB, provoca alteraciones a nivel coclear, las cuales en principio pueden ser reversibles, sin embargo puede provocarse daño permanente con una exposición continua debido al daño metabólico producido por vasoconstricción y formación de radicales libres. Algunos estudios han demostrado que las vitaminas A, C y E, combinadas con magnesio son útiles como protectores a nivel coclear en la HIR.⁵ En nuestros resultados, consideramos que el ginkgo biloba, debido a sus propiedades antioxidantes y vasodilatadoras, ofrece una protección adecuada para la estructura y función de las cócleas de los cobayos tratados con este fármaco. En este estudio experimental, encontramos una protección adecuada y disminución del daño a nivel coclear en los cobayos protegidos con vitaminas A, C, E y magnesio,

comparado con placebo. Señalamos que no se observan efectos secundarios por ninguno de los medicamentos administrados a la dosis terapéutica. Esto corrobora los resultados que se encuentran en la literatura médica mundial. Es necesario que se realicen más estudios sobre el tema de HIR en animales y humanos.

Conclusiones

El ginkgo biloba puede ser útil como medicación en la prevención de la HIR, de acuerdo con las alteraciones histológicas de las cócleas de los cobayos estudiados. Se necesita mayor evidencia que apoye nuestros hallazgos, con más trabajos de investigación sobre el tema y la eventual aplicación de este compuesto activo en la terapéutica del humano.

Referencias bibliográficas

- Hernández, H, Gutiérrez, M. Hipoacusia inducida por ruido: estado actual. *Revista Cubana de Medicina Militar*. Oct-dic.2006; 35(4): 111-119.
- Clark W., Bohne B., Effects of noise on Hearing. Central Institute for the Deaf, St Louis, Mo. *JAMA (Journal of the American Medical Association)*. 1999; vol. 281, p.1658-1659.
- Segal, S, Harell, M, Shahar, A, Englander, M. Acute acoustic trauma: dynamics of hearing loss following cessation of exposure. *Am J Otol*. Jul-1988;4(9): 293-298.
- Méndez, R, Gutiérrez, S. Detección de la pérdida auditiva inducida por ruido en trabajadores del Centro Nacional de Rehabilitación durante su construcción. *AN ORL MEX*. 2004; 49(1): 14-20.
- Kakizaki, K, Sabbath, H. Temporal bone histopathology case of the month Acoustic trauma. *Otology and Neurotology*. 2003; 24(2): 965-7.
- Dobie, R. Noise Induced Hearing Loss. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2001; 2(2): 1884-91.
- Silvia Ferrè, Jacob S. Grange, Beverley Adams-Huet MS, Orson W. Moe, Naim M. Maalouf Effect of urine pH and magnesium on calcium oxalate saturation. *Magnes Res*. 2006 Dec; 19(4):244-54.
- Smiths. Una guía de Emisiones otoacústicas para Otorrinolaringólogos y Audiólogos. MAICO Diagnostics 2005
- Mills, J.B, Weber, P. Anatomy and physiology of hearing. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2001;2(3): 1621-40.
- Sonido, ruido, generalidades. Lugar de publicación: Fundación Arauz. Accesado desde: <http://www.farauzorl.org.ar/traumaacustico/3.pdf>
- Le Prell C., Hughes L., Miller, J. Free radical scavengers, vitamins A, C, and E, plus magnesium reduces noise trauma. *Free Radic Bio Med*. May 1, 2007, vol. 49 no. 4, p. 1454-1463.
- Dereköy F, Köken T., Yilmaz D., Kahraman A., Altuntas A. Effects of ascorbic acid on oxidative system and transient evoked otoacoustic emissions in rabbits exposed to noise. *The Laryngoscope*. Oct, 2004. p.1775-1780
- Seidman M., Babu S., Tang W., Naem E., Quirk W. Effects of resveratrol on acoustic trauma. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*. Nov 2003, vol. 129 no. 5, p. 463-469.
- Botanical-online, S. Botanical-online.com. Accesado desde: <https://www.botanical-online.com/medicinalginkgo.htm> [Accessed 27 August 2018].
- Martínez S., González-Gallego J., Culebras M., Tuñón J. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutrición Hospitalaria*. 2002. Vol. 17 no. 6, p.271-278.
- ArchTirado E., Collado-Corona M., Verduzco-Mendoza. Producción y uso de modelos animales en el campo de la Audiología. *Cir Ciruj*. Sep-Oct 2004, vol. 72 no. 5, p.427-433.
- Arch-Tirado E., Verduzco-Mendoza A., Azuara-Pliego E., Hernández-Orozco F., Collado-Corona M. Utilidad del cobayo como modelo de estudios audiológicos y propuesta de accesos quirúrgicos al oído y cuello. *Cir Ciruj*. Sep-Oct 2005, vol. 73 no. 5, p.339-344.
- Boleas-Aguirre M., Pérez N. Efecto acústico inmediato de la fistula coclear en el cobayo. *Acta Otorrinolaringológica de España* 2005, 56: 233-9