

# Revisión de tema



# Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org.co



## Revisión de tema

# Fisiología coclear Cochlear Physiology

Leonardo Elías Ordóñez Ordóñez, MD\*, Ángela María Mojica Rojas, MD\*\*

\* *Otólogo- Otorrinolaringólogo. Profesor, Universidad Militar Nueva Granada. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Militar Central. Clínica Universitaria Colombia, Organización Sanitas Internacional, Bogotá, Colombia.*

\*\* *Residente de Otorrinolaringología, Universidad Militar Nueva Granada. Hospital Militar Central, Epidemióloga, Bogotá, Colombia.*

Forma de Citar: Ordóñez Ordóñez LE, Mojica Rojas AM. Fisiología Coclear. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2015;43(3):187-210.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido: 16 de noviembre de 2015

Revisado: 23 de noviembre de 2015

Aceptado: 30 de noviembre de 2015

### Palabras clave:

Cóclea, Percepción Auditiva,  
Células Ciliadas Auditivas.

## RESUMEN

El interés por la fisiología y patología del sistema auditivo ha crecido en los últimos años, y no sin razón, en Estados Unidos grados variables de hipoacusia afectan al doble de la población afectada por ceguera. El sistema auditivo presenta algunas características fascinantes en su funcionamiento, la cóclea de los mamíferos, por ejemplo, es capaz de responder a vibraciones de tan solo  $\pm 0,3\text{nm}$ , el diámetro de un átomo y de detectar estímulos en humanos de hasta 20 KHz. El propósito del órgano de la audición es transformar la energía sonora en un impulso eléctrico que se transmite por el nervio coclear hacia el Sistema Nervioso Central. Esta revisión describe la fisiología coclear haciendo énfasis en la correlación morfofisiológica subyacente, tanto a nivel celular como molecular, intentando seguir la secuencia temporal de eventos mediante la cual un estímulo acústico se traduce en una respuesta neural.

### Correspondencia:

Leonardo Elías Ordóñez Ordóñez

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Militar Central

Transversal 3.a No. 49-00, Bogotá, Colombia

otoleor@gmail.com

---

**ABSTRACT**


---

**Key words:**

Cochlea, auditory perception, cochlear hair cells.

Interest in the physiology and pathology of the auditory system has grown in recent years, not unreasonably, in the United States, variable degrees of hearing loss affect twice the population affected by blindness. The auditory system has some fascinating characteristics in their function, the cochlea of mammals, for example, is able to, answer to vibrations of  $\pm 0,3\text{nm}$ , the diameter of an atom and to detect stimulations in humans up to 20 KHz. The purpose of the hearing organ is to convert sound energy into an electrical impulse that is transmitted by the cochlear nerve to the central nervous system. This review describes the cochlear physiology, making emphasis on the underlying morphophysiological correlation, in a cellular and molecular level, trying to follow the temporal sequence of events, through which, an acoustic stimulus resulting in a neural response.

---



---

**Introducción**

El interés por la fisiología y patología del sistema auditivo ha crecido en los últimos años, y no sin razón, en Estados Unidos grados variables de hipoacusia afectan alrededor de 30 millones de personas (1). Comparativamente, la ceguera afecta a menos de la mitad de la anterior cifra y los gastos generados son aproximadamente dos tercios de los causados por la sordera (1). La pérdida auditiva tiene un impacto económico mayor que el generado por la combinación de epilepsia, esclerosis múltiple, lesión espinal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington; y afecta cuatro veces a más personas que a las afectadas por todas en conjunto (1).

El sistema auditivo presenta algunas características fascinantes en su funcionamiento, la cóclea de los mamíferos, por ejemplo, es capaz de responder a vibraciones de tan solo  $\pm 0,3\text{nm}$ , el diámetro de un átomo (1,2) detectar estímulos que exceden los 100 KHz en murciélagos y ballenas, en humanos de hasta 20 KHz(1). Músicos entrenados pueden discriminar dos sonidos alrededor de los 1000 Hz que solo difieren en 1 Hz, una diferencia en frecuencia de solo un 0.1% (1).

El propósito del órgano de la audición es transformar la energía sonora en un impulso eléctrico que se transmite por el nervio coclear hacia el Sistema Nervioso Central (SNC) (1). El oído externo recolecta y dirige el sonido hacia la membrana timpánica, cuya vibración es transmitida y amplificada por la cadena oscicular y retransmitida, como ondas hidráulicas, hacia la escala vestibular de la cóclea. Estas ondas mueven la membrana basilar causando la deflexión del penacho de estereocilias de las células ciliadas externas (CCE) en contra de la membrana tectoria. A bajas intensidades de estímulo ( $< 60\text{dB}$ ) la vibración de la membrana basilar no es lo suficientemente amplia como para producir la deflexión del penacho de estereocilias de las células ciliadas internas (CCI). La deflexión de las estereocilias de las CCE conduce a la apertura de canales iónicos que permiten la entrada de potasio al interior de la célula induciendo su despolarización y como consecuencia una actividad motora en forma

de pistón: electromotilidad, que amplifica los movimientos de la membrana basilar, que ahora si son lo suficientemente amplios como para flejar el penacho de estereocilias de las CCI. La despolarización de las CCI produce un incremento en las concentraciones de calcio intracelular conllevando a la movilización de vesículas sinápticas y posterior liberación del neurotransmisor en el espacio sináptico, iniciando de esta forma la activación del nervio coclear (3).

Aunque las células ciliadas son los elementos centrales en el proceso de transducción mecano-eléctrica, ellas no podrían funcionar sin la actividad de los elementos no sensoriales de la escala coclear. Estos elementos no sensoriales tienen varias funciones: dan soporte mecánico, proveen aislamiento eléctrico (barrera endolinfa-perilinfá), mantienen la diferencia electroquímica entre la endolinfa y la perilinfá (reciclaje del potasio) y generan y mantienen el potencial endococlear. Los últimos dos procesos son procesos activos, con consumo de energía, realizados por las estructuras mediales y laterales de la escala coclear. Esto permite que el órgano de Corti funcione casi sin consumo directo de energía, por lo cual el aporte vascular a este nivel es mínimo con dos ventajas adicionales para su funcionamiento: disminuye su masa y disminuye el ruido acústico proveniente de la actividad cardiovascular, ventajas que incrementan la sensibilidad del sistema. (4,5)

Esta revisión describe la fisiología coclear haciendo énfasis en la correlación morfofisiológica subyacente, tanto a nivel celular como molecular, intentando seguir la secuencia temporal de eventos mediante la cual un estímulo acústico se traduce en una respuesta neural.

---

**1. Anatomía macroscópica de la cóclea**
*1.1 El oído interno*

El oído interno está formado por los órganos de la audición y el equilibrio, contenidos en el espesor del hueso temporal, se conforma por un sistema de compartimientos labrados al que se llama laberinto óseo, dentro del cual se encuentran

las membranas del oído interno o laberinto membranoso (6). El laberinto óseo está formado por las cavidades del vestíbulo, canales semicirculares, cóclea y acueducto coclear y el laberinto membranoso está dividido en utrículo y sáculo (localizados en el vestíbulo), los canales semicirculares, el conducto coclear y el conducto endolinfático (7).

El laberinto membranoso contiene endolinfa y a través del conducto endolinfático se comunica con el saco endolinfático, estructura localizada en una depresión ósea en la cara posterior del peñasco del temporal (7). Dado que las dimensiones del laberinto óseo son mayores a las del laberinto membranoso se crean entre ellos un espacio: el espacio perilinfático, cuyo contenido, la perilinfa, difiere sustancialmente de la endolinfa. El espacio perilinfático se comunica con el espacio subaracnoideo a través del acueducto coclear, conducto que se origina en la escala timpánica de la vuelta basal de la cóclea y termina en el espacio subaracnoideo a nivel del bulbo de la yugular (8). **Figuras 1 y 2.**

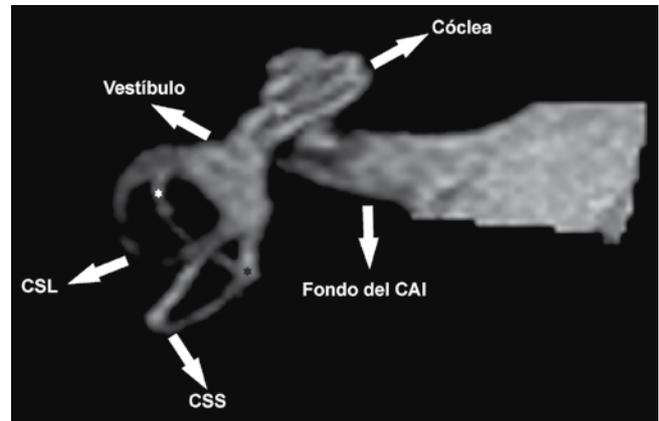
Desde el punto de vista filogenético los canales semicirculares y el utrículo son más antiguos que el sáculo y el conducto coclear, es por ello que no sorprende que las malformaciones en el desarrollo sean más comunes en el neolaberinto (conducto coclear y sáculo) que en el paleolaberinto (canales semicirculares y utrículo) (7).

### 1.2 La cóclea: el órgano sensorial del sistema auditivo

La cóclea actúa como una interfase entre el cerebro y un mundo sonoro (2, 9), su funcionamiento ha sido un reto para los investigadores por varias razones como: su ubica-



**Figura 1.** Imágenes de tomografía computarizada de un hueso temporal derecho donde se observa el laberinto óseo excavado en la cápsula ótica. **A y C** cortes coronales, **B y D** cortes axiales. Las flechas blancas señalan la cóclea y las negras el vestíbulo y canales semicirculares. El asterisco blanco, en la imagen **D**, muestra la indentación del saco endolinfático y porción distal del acueducto endolinfático en la cara posterior del peñasco del hueso temporal.



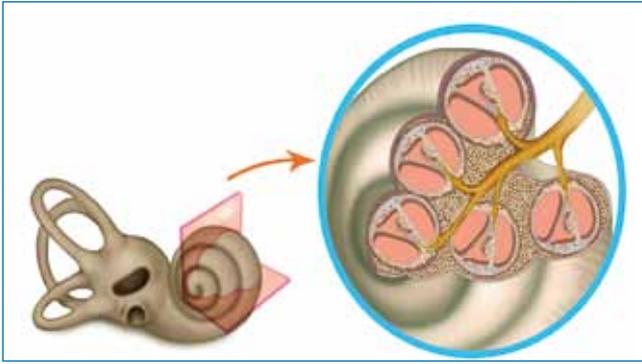
**Figura 2.** Reconstrucción tridimensional por resonancia nuclear magnética del oído interno, vista desde arriba de un oído derecho. Se observan las tres vueltas de la cóclea así como los tres canales semicirculares saliendo del vestíbulo. Asterisco blanco: canal semicircular posterior. Asterisco negro: cruz común. CSL: canal semicircular lateral. CSS: canal semicircular superior. CAI= Conducto Auditivo Interno.

ción oculta y relativamente inaccesible en el hueso temporal que provee poco material para estudio experimental, y adicionalmente, por ser una estructura vulnerable, pequeñas manipulaciones pueden provocar importantes repercusiones funcionales in vivo (2). La estrategia utilizada para percibir el sonido es usar el patrón de vibración de una estructura interna, la membrana basilar, para hacer de la cóclea un *anализador mecánico* (2).

La cóclea es una estructura enrollada en forma de caracol que se extiende entre  $2\frac{1}{2}$  a  $2\frac{3}{4}$  vueltas, con el ápex dirigido anterolateralmente. Desenrollada mide entre 30 mm a 32 mm y consiste en tres canales paralelos llenos de líquido (7, 9); el canal central es el conducto coclear o escala media, con aspecto triangular en una sección transversa, se encuentra lleno de endolinfa y contiene el órgano receptor de la audición: el órgano de Corti (7, 10), comunicándose por medio del conducto reuniens de Hensen con el sáculo (8, 10). Los otros dos canales se encuentran llenos de perilinfa y son la escala vestibular (espiral ascendente, más externa) y la escala timpánica (espiral descendente, más interna). (8)

La escala media está separada de la escala vestibular por la membrana de Reissner (membrana vestibular) y de la escala timpánica por la membrana basilar y la lámina espiral ósea (8, 10). Las escalas vestibular y timpánica se comunican a nivel del ápex de la cóclea por una pequeña apertura, el helicotrema (8). La cóclea disminuye en tamaño desde la base hacia el ápex, tiene un eje óseo central llamado modiolo, por el cual viaja el nervio coclear (8). Proyectándose hacia fuera desde el *modiolo* hay un delgado plato óseo llamado la *lámina espiral ósea*, dando una imagen similar a la rosca de un tornillo (8). Estas estructuras proveen una función de soporte y permiten el paso de las fibras del nervio coclear a cada segmento de la cóclea (8) **Figura 3.**

El endostio a nivel del conducto coclear está fuertemente engrosado y forma el *ligamento espiral*, subyacente



**Figura 3.** Sección de la cóclea. Se observa el eje óseo central (Modiolo) donde se extiende el nervio coclear; las escalas vestibular, coclear y timpánica en su orden de interna a externa, la membrana basilar y el órgano de Corti.

a este ligamento se encuentra la *estría vascular*, estructura ampliamente vascularizada e implicada en la homeostasis endolinfática (8). La membrana basilar está soportada medialmente por la lámina espiral ósea y se extiende hasta el ligamento espiral (8).

La cóclea se pone en funcionamiento cuando el movimiento de la platina del estribo se transmite, a través de la ventana oval al receso coclear, como ondas de compresión en la perilinfa de la escala vestibular. A medida que las ondas entran en la escala vestibular ellas son transmitidas, a través de la membrana de la Reissner, a la endolinfa del conducto coclear, causando el desplazamiento de la membrana basilar, que a su vez produce la estimulación de las células ciliadas y la transducción de la energía mecánica en impulsos nerviosos (8). A medida que la onda sonora asciende por la escala vestibular, estas ondas perilinfáticas son transmitidas a través del helicotrema hacia la escala timpánica y desde aquí a la ventana redonda, desde donde la energía mecánica es disipada (8). Es la ventana redonda, por su naturaleza flexible, la que permite la compresión-descompresión de los líquidos laberínticos y por tanto el surgimiento y transmisión de las ondas hidráulicas (8, 11).

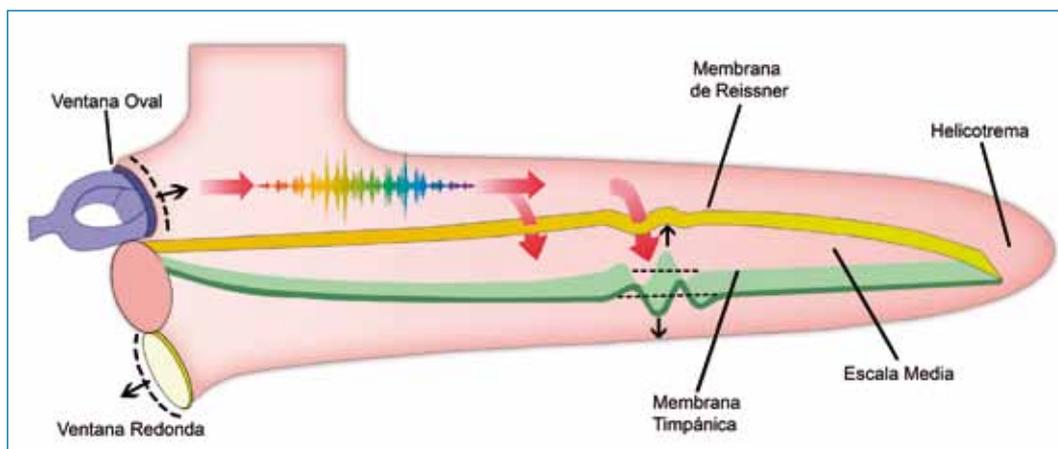
## 2. Morfofisiología celular y molecular de la cóclea

### 2.1 La onda viajera: el ingreso del estímulo acústico al oído interno

Las ondas sonoras son transmitidas desde el ambiente exterior a través del CAE hacia el oído medio y desde aquí, las vibraciones de la platina del estribo, son transmitidas hacia la escala vestibular como ondas de fluido perilinfático (2). Las ondas perilinfáticas causan el desplazamiento de la membrana basilar y del órgano de Corti, movimientos que finalmente terminan en la transducción de la información: la onda sonora produce un impulso eléctrico que viaja al sistema nervioso central a través del nervio coclear (2). A este mecanismo de transmisión de vibraciones desde la perilinfa hacia la membrana basilar y el órgano de Corti, en forma de una onda que se dirige desde la base hacia el ápex, se ha llamado la *onda viajera* (2). **Figura 4.**

La *amplitud de la onda* a lo largo de la membrana basilar es mínima hasta que alcanza un sitio de máxima vibración, en donde la membrana basilar vibra a la frecuencia del estímulo, y luego declina abruptamente (2). El sitio en el cual la onda viajera alcanza su máxima amplitud, mayor desplazamiento, depende de la frecuencia del estímulo, encontrando que las altas frecuencias causan un máximo desplazamiento de la membrana basilar a nivel de la vuelta basal de la cóclea, mientras las bajas frecuencias lo hacen a nivel del ápex (2). Este patrón de vibración diferencial a lo largo de su longitud se debe en parte a sus propiedades estructurales, rigidez y masa variables a lo largo de su extensión, y corresponde a la parte *pasiva del analizador frecuencial*, cuyo efecto es toscamente específico. (2,12,13)

Sin embargo es la *parte activa del analizador frecuencial*, la actividad de las células ciliadas externas, la que lo transforma en el analizador de frecuencias exquisitamente específico que se observa en los mamíferos (2,12,13). Al mecanismo por el cual la cóclea viva obtiene la exquisita sensibilidad y selectividad frecuencial se le ha dado el nombre de *amplificador coclear*. (2, 14). Es bajo condiciones de



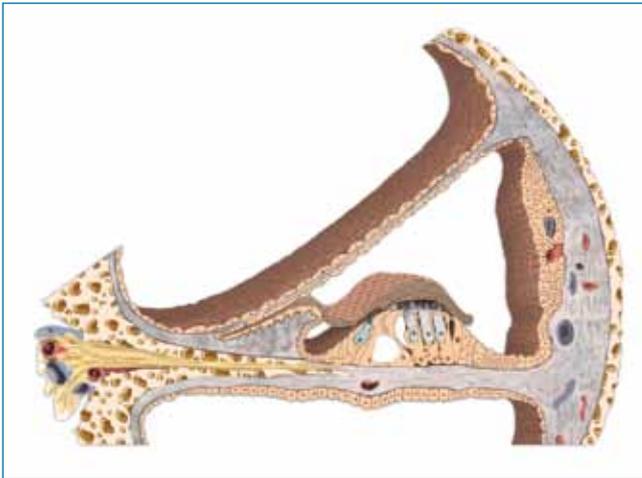
**Figura 4.** Onda viajera: Recorrido de la onda sonora en los espacios perilinfáticos y su transmisión a la escala media o coclear.

altas frecuencias, cuando la viscosidad de los fluidos tiene un efecto mayor y por ende cuando la amplificación coclear es más pronunciada (14).

## 2.2 El órgano de Corti

Es la estructura sensorial de la cóclea, descansa sobre la membrana basilar y la superficie apical de sus células está bañada por la endolinfa de la escala coclear (9). Formado por células sensoriales, las células ciliadas, y una amplia variedad de células de sostén, las cuales están interpuestas entre las células ciliadas de forma que nunca dos células ciliadas están en contacto directo (6).

Existen dos tipos morfológica y funcionalmente diferentes de células sensoriales: las células ciliadas internas (CCI), en un número aproximado de 3.500; y las células ciliadas externas (CCE), en un número aproximado de 12.000 (2,9). En general se encuentran tres filas de CCE y una de CCI, sin embargo el órgano de Corti humano es menos ordenado y se observa que en algunos segmentos hay dos filas de CCI y es difícil de definir claramente las filas de CCE, pudiéndose observar hasta cuatro filas en algunas zonas (6,15). **Figura 5.**



**Figura 5.** Órgano de Corti: Células sensoriales: CCI (azul) y CCE (violeta) y células de sostén (naranja).

Al interior del órgano de Corti se encuentran dos amplios espacios extracelulares: el *túnel de Corti*, entre las CCI y las CCE; y los *espacios de Nuel*, alrededor de las CCE (6), dado que la membrana basilar es libremente permeable a los iones, estos espacios están en continuidad con la escala timpánica y por tanto llenos de perilinfa (6). La separación entre la endolinfa y la perilinfa está formada por las uniones intercelulares ubicadas inmediatamente por debajo de la superficie luminal del órgano e Corti: *las uniones estrechas* (6).

El órgano de Corti realiza la transducción mecano-eléctrica teniendo en cuenta varias características del estímulo como son: frecuencia, intensidad y propiedades temporales (2,9).

### 2.2.1 La membrana basilar: el amplificador pasivo

Es claro que la exquisita selectividad frecuencial del sistema auditivo se aloja en la cóclea, y la principal estructura implicada en esta separación frecuencial es la *membrana basilar* (16). La membrana basilar es la estructura sobre la cual descansa el órgano de Corti, en el oído humano mide en promedio 34 mm (28-40mm) (2,6). Está compuesta predominantemente por una matriz extracelular de filamentos embebidos en una sustancia amorfa, revestida por una capa discontinua de delgadas células bañadas por la perilinfa de la escala timpánica (6).

Las fibrillas de la membrana basilar están compuestas principalmente por colágeno tipo IV, dispuesto en forma radiada, además de fibronectina y laminina tipo 11, elementos constitutivos similares a los de membranas basales ubicadas en otras partes del cuerpo (6). Sin embargo hay una proteína de la matriz extracelular que parece ser única a la membrana basilar: *la usherina*, cuya mutación se asocia con el Síndrome de Usher tipo IIa (6).

La membrana basilar varía a lo largo de su longitud en su ancho y tensión, como resultado, diferentes puntos de la membrana basilar tienen diferente rigidez y vibran de manera diferencial ante los estímulos sonoros de diferente frecuencia (6,8).

Dado que para cualquier estructura en vibración su frecuencia de resonancia depende de la geometría y propiedades estructurales, la diferente conformación de la membrana basilar, y del órgano de Corti suprayacente, a lo largo de su longitud explica la presencia de diferentes frecuencias de resonancia: *el amplificador pasivo* (17). El ancho de la membrana se incrementa progresivamente desde la base hacia el ápex (6). Cada frecuencia específica produce un único patrón de vibración a lo largo de su longitud, con las altas frecuencias produciendo mayor vibración a nivel de la vuelta basal, cerca de la ventana oval, y las bajas frecuencias a nivel del ápex coclear, cerca al helicotrema (2). De esta forma los componentes frecuenciales de un sonido son separados mecánicamente (2).

Sin embargo las propiedades mecánicas de la membrana basilar no son suficientes para explicar completamente la selectividad frecuencial de la audición humana, por ello surgió el concepto de un *“segundo filtro”*, representado por las CCE, que se asientan sobre ella y realzan su movimiento en zonas específicas dependiendo del estímulo frecuencial (2,3,18). Es el efecto de las CCE sobre la membrana basilar el principal mecanismo para transformarla en un resonador de alta calidad, que vibra en una banda frecuencial específica y estrecha (3,16, 19). A este mecanismo de realce mecánico del movimiento de la membrana basilar se le ha dado el nombre de *Amplificador coclear* (3,19).

### 2.2.2 La membrana tectoria

Estructura fibro-gelatinosa de matriz extracelular, que se extiende desde su anclaje en el limbo espiral lateralmente para

cubrir las hileras estereocilias tanto de las CCI como de las CCE (6). En reposo los ápices de las estereocilias más largas de las CCE están embebidos en la membrana tectoria (MT), unión que parece ser bastante sólida en cócleas humanas (6, 18, 15). Por su parte las estereocilias de las CCI, en reposo, no están en contacto directo con esta membrana (6). La zona de la MT con la cual entra en contacto el penacho de estereocilias de las CCI, durante la estimulación acústica, se presenta como un área lisa claramente diferenciable del resto de la membrana, a la cual se le ha dado el nombre de la *franja de Hensen* (15).

En su extremo lateral esta membrana termina en unas extensiones digitiformes llamadas *pilares marginales*, en los cuales también hay impresiones de estereocilias sobre las que se apoya (15). De manera similar hay prolongaciones digitiformes en su extremo medial, donde la MT se encuentra anclada a las células interdentes del limbo espiral (15).

La membrana tectoria está formada por haces de fibras radiadas embebidas en matriz extracelular, las fibras están formadas por colágeno tipos II, V y IX, tipos diferentes a los encontrados en la membrana basilar (6). El contenido neto de agua de la MT puede llegar hasta el 90%, lo que le confiere su consistencia gelatinosa (15). Hay algunas glicoproteínas únicas al oído interno que forman parte de esta estructura: la *otogelina*, la  $\alpha$  y la  $\beta$ -*tectorina*; que aparte del órgano de Corti solo se encuentran en los epitelios sensitivos del sistema vestibular (6). Tanto los genes de las tectorinas como de la otogelina sólo se expresan durante el desarrollo de la cóclea, de forma que no hay recambio proteico a lo largo de la vida del individuo, lo que implica que la membrana tectoria es una estructura de larga duración que si es dañada no puede ser reparada (6). Aunque algunos autores describieron que la membrana tectoria podría estar fija a las células de Hensen y formar un compartimiento “subtectorial” aislado del resto del compartimiento endolinfático, se ha encontrado que este compartimiento realmente no es un espacio cerrado (15). Hay orificios de comunicación en la MT a nivel de su inserción lateral, además es parcialmente permeable a los iones (15).

Aunque ésta es una estructura crucial para transferir el estímulo mecánico a las células sensitivas, se cree que *su papel es pasivo*, permitiendo que las estereocilias se flexionen al ser presionadas entre ella y la superficie apical del órgano de Corti en movimiento (6,18).

### 2.2.3 Células ciliadas externas: el amplificador activo

La característica fundamental del sistema de amplificación activo de la cóclea es la *no linealidad* (6, 9, 12, 20, 21), y dado que a nivel de las CCE existen varios procesos no lineales, son estos los mecanismos que se estudian como posibles candidatos de la amplificación coclear (20). A nivel del cuerpo celular los procesos no lineales son la *electromotilidad*, la *rigidez* y la *motilidad* de los lípidos de membrana (20).

Las CCE actúan más como una célula moduladora que como un receptor (6, 9, 12, 20, 21). El patrón de innervación

de estas células es concordante con esta función: reciben alrededor del 95% de la innervación eferente y menos del 10% de la innervación aferente del nervio coclear (6, 21).

Las CCE son de forma cilíndrica, tienen un diámetro relativamente constante de  $\sim 9\mu\text{m}$  y una longitud que oscila entre  $< 15\mu\text{m}$  (en la vuelta basal) y  $> 90\mu\text{m}$  (hacia el ápex coclear) (18). Estas células, solamente encontradas en el oído interno de los mamíferos, son responsables de la exquisita sensibilidad y resolución de frecuencias del sistema auditivo de estos animales (18,22,23,12). Sin embargo, aún no hay acuerdo respecto a cómo funciona este mecanismo (24, 16).

Los modelos que lo intentan explicar sugieren que cerca del pico de la onda viajera, el sitio de mayor desplazamiento de la membrana basilar, las CCE pueden reducir la disipación de la onda fruto de la viscosidad de los fluidos y tejidos (especialmente a altas frecuencias), y por tanto amplifican el estímulo actuando como un *sistema de retroalimentación positivo* (2,6, 12).

#### 2.2.3.1 La pared apical

Las células ciliadas, tanto externas como internas, toman su nombre por las microvellosidades gigantes o “estereocilias” que se proyectan desde su membrana apical (2, 9). Estas estereocilias se agrupan formando un penacho, que constituye el organelo responsable de la transducción mecano-eléctrica (18). A nivel de las CCI el penacho está formado por unas 100 estereocilias, que presentan cambios progresivos en su longitud y van desde  $3,9\mu\text{m}$  a  $7,2\mu\text{m}$  en una misma célula (15). A nivel de las CCE, se encuentran unas 80 unidades, con longitudes desde  $0,4\mu\text{m}$ , en la fila más interna, a  $5\mu\text{m}$ , en la fila más externa (15). El diámetro promedio de las estereocilias de las CCE es de  $145\text{nm}$  y están arregladas en 3 a 4 filas en forma de W (18).

##### 2.2.3.1.1 Transducción mecano-eléctrica: la función del penacho de estereocilias

El organelo responsable de la transducción mecano-eléctrica en la cóclea es el penacho de estereocilias de las células ciliadas (1, 2, 25). El funcionamiento de este organelo es similar en las CCE y las CCI, recordando que para intensidades inferiores a 60 dB las CCE entran en acción primero que las CCI (6,9,21).

La siguiente descripción se refiere al funcionamiento del penacho de estereocilias tanto de las CCE como de las CCI. A nivel del umbral auditivo humano, el penacho de estereocilias se mueve solo cerca de una décima de nanómetro (33). La estimulación se produce por la vibración del órgano de Corti que hace que el penacho se fleje en contra de la membrana tectoria (17). Aunque inicialmente se pensó que se trataba de un patrón de vibración simple, se ha encontrado que en una misma zona, en sentido longitudinal, la membrana basilar presenta diferentes patrones de vibración en sentido axial (17). Una razón para esta complejidad es que esta vibración es producida por dos fuerzas: la onda viajera y

la fuerza generada por las CCE; y puede ocurrir que los patrones de vibración que en un sitio específico que generan la onda viajera y las CCE sean un poco diferentes (17). Además existe un nivel adicional de complejidad introducido por el rango dinámico de la fuerza generada por el sistema de CCE (17), a bajas intensidades la vibración del órgano de Corti se cree que depende tanto de la energía acústica como del sistema de CCE, pero a altas intensidades, las fuerzas acústicas predominan (17). Incluso, para las CCI, se ha propuesto que entraría otro factor que es el ruido ambiental, el cual en un modelo anfibio mostró realzar la sensibilidad auditiva, una apreciación que a primera vista parece un contrasentido, pero que explica porque evolutivamente las CCI perdieron su anclaje a la membrana tectoria (26).

En su superficie cada estereocilia presenta una cubierta a la que se ha llamado *glicocalix* (15), estas cilias tienen un esqueleto de fibras de actina y formas no convencionales de miosina, dispuestas en una forma hexagonal, unidas por puentes de fimbrina, lo que confiere rigidez a la estructura (1, 3,6, 25). Las estereocilias están soportadas por *el plato cuticular*, una plataforma rígida ubicada hacia el ápex celular, a nivel de la unión de las células ciliadas y las células de soporte, formado principalmente por una red de filamentos de actina que a su vez se une al citoesqueleto celular (3, 6). El plato cuticular además posee otras dos proteínas, la *spectrina* y la *tropomiosina*, que confieren rigidez y flexibilidad a la estructura (6). Los filamentos de actina que corren a lo largo de las estereocilias se fijan a la malla de actina del plato cuticular (6). A nivel de su margen lateral el plato cuticular está ligado a la membrana plasmática lateral, a nivel de las uniones intercelulares con las células de soporte; esto provee un medio para incrementar el soporte del plato cuticular, de forma que el penacho de estereocilias se asienta sobre una plataforma bastante rígida que le permite responder a pequeños desplazamientos (6,12). Varias formas no convencionales de *miosina*, tipos 1c, 6, 7a y 15; están localizadas a nivel del plato cuticular y se relacionan con el mantenimiento de la posición del penacho de estereocilias (6).

Las estereocilias presentan cambios progresivos de tamaño de una fila a la siguiente y están dispuestas de manera ordenada, de forma que se asemejan a una escalera (6,9,25). En las CCE el penacho de estereocilias tiene una disposición en “W”. En las CCI las estereocilias se disponen en línea recta o en forma de “U” ancha, de forma que sus penachos parecen formar una empalizada continua a lo largo del aspecto interno del órgano de Corti (6).

Los componentes individuales del penacho de estereocilias se encuentran unidos entre sí por uniones apicales, “*tip-links*”, y uniones laterales, “*side-links*” (3, 6). Una unión apical conecta el ápice de una estereocilia con el tallo de una estereocilia vecina más larga, a lo largo de una línea uniforme, formando una línea de polaridad morfológica y funcional (6). Una unión lateral conecta el tallo de una estereocilia con el tallo de la estereocilia vecina (3,6). Estas uniones laterales mantienen unido el penacho de estereo-

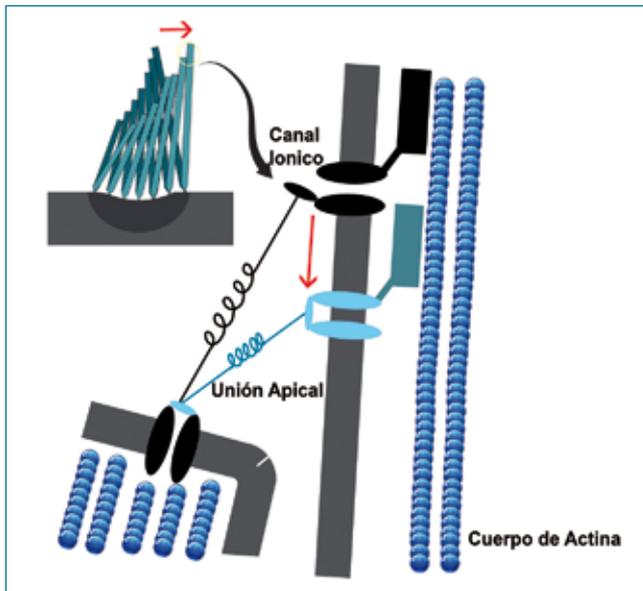
cilias y lo acoplan mecánicamente, de forma que todas las estereocilias del penacho se mueven como una unidad (3,6).

Dado que mutaciones en genes de diferentes miembros de la familia de las *caderinas*, un grupo de proteínas de adhesión intercelular, producen síndromes que incluyen sordera y vértigo (síndromes de Usher tipo 1F y 1D), (27, 28) y en ratones con estas mutaciones se ha encontrado que el penacho de estereocilias se encuentra esparcido y desordenado, se cree que moléculas de *caderina* son los constituyentes de las uniones laterales (6,29). La interrelación de las *caderinas* con moléculas de *vezatina* y *miosina 7a*, forman un complejo que mantiene la tensión lateral entre las estereocilias, manteniéndolas separadas pero funcionalmente coordinadas (6).

Las estereocilias se inclinan hacia un lado u otro en conformidad con las vibraciones de la membrana basilar que las presionan contra la membrana tectoria (24). El rango dinámico del movimiento del penacho de estereocilias es del orden de 50nm (24), con una frecuencia baja, < 1 KHz (12). Se cree que el sistema de “*tip links*” está asociado con canales mecanosensitivos de forma que la energía almacenada en la tensión de la unión permite la apertura de los canales iónicos cuando las estereocilias son flejadas hacia la fila de mayor tamaño (2, 6, 9). Inicialmente se asumió que estos canales mecanosensitivos se ubicaban en la parte baja de la unión apical, es decir en el ápice de la estereocilia más corta, sin embargo evidencia más reciente sugiere que tales canales estarían tanto en el ápice de la estereocilia más corta y en el tallo de la más larga (6). Dado que se han localizado algunas isoformas de miosina, miosina 1c y 7a, cerca del punto de inserción superior de la unión apical (el tallo de la estereocilia más larga), se piensa que esta molécula actuaría como una puerta elástica (6,16,25,33). Ahora hay pruebas concluyentes que muestran que los *tip-links* se componen de una interacción entre *caderina-23* en su extremo superior y *protocaderina-15* en su extremo inferior. (30, 31). Este sistema de apertura de canales iónicos por el desplazamiento de las estereocilias permite que la transducción mecano-eléctrica sea directa y lo suficientemente rápida para responder a los movimientos de la membrana basilar (2, 32). La apertura de estos canales permite el ingreso de iones de potasio y calcio que producen la despolarización de la célula ciliada (2, 24, 25,33).

Los “*tip links*” están orientados de forma tal que cuando el haz de estereocilias es presionado hacia la fila de estereocilias más alta, *dirección positiva*, estas uniones son tensionadas causando la apertura de los canales iónicos y la despolarización de la célula ciliada (2, 6). La deflexión del haz de estereocilias en la dirección opuesta, *dirección negativa*, conduce al cierre de los canales que están constantemente abiertos, hiperpolarización de la célula y finalización de la transmisión del impulso nervioso en las CCI y de la actividad motora en las CCE(2,6). **Figura 6.**

Otro aspecto importante de este sistema de transducción es que al parecer la apertura de los canales no parece involucrar un segundo mensajero, lo que acelera temporalmente la respuesta (9). Este diseño permite que las células ciliadas



**Figura 6.** Esquema de los tip-links y apertura de canales iónicos que inician la transducción electromecánica (Modificado de Gillespie, P. G., & Corey, D. P. (1997). Myosin and adaptation by hair cells. *Neuron*, 19(5), 955-958.)

sean sensibles a deflexiones de las puntas de las estereocilias del orden de nanómetros (2, 9), proveyendo la notable sensibilidad y sorprendente resolución temporal del sistema (1).

### 2.2.3.2 La pared lateral

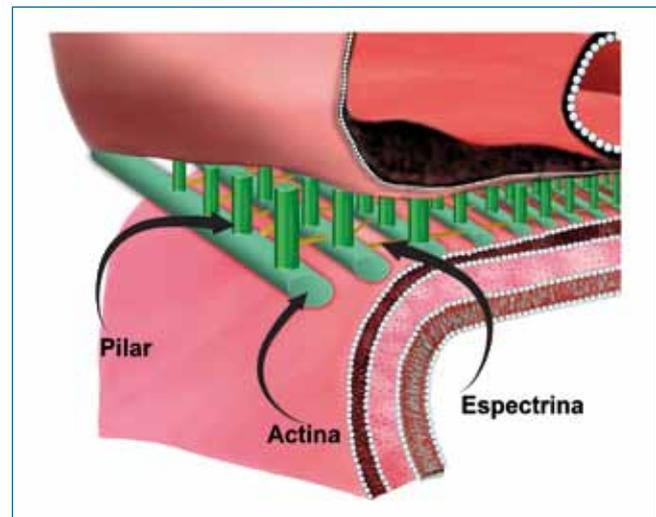
La pared lateral tiene un grosor de aproximadamente 100nm, y es una estructura compleja con una organización trilaminar que se autoensambla y autorepara (18,34,35). La membrana plasmática forma su capa más externa y la cisterna “sub-surface”, un organelo adherido al plasmalema, la capa más interna; estas dos capas están separadas por un espacio extracisternal de aproximadamente 30nm en el cual se encuentra la tercera capa: una porción especializada del citoesqueleto llamada el *enrejado cortical* (18, 36).

La cisterna “subsurface” no parece pertenecer ni al retículo endoplásmico ni al aparato de Golgi, más bien se asemeja al canalículo reticular, un organelo presente en los epitelios transportadores de iones (18).

Aunque la función de la cisterna “subsurface” no es clara, divide el espacio intracelular en dos espacios: el espacio interior y el espacio extracisternal donde se encuentra el enrejado cortical (18, 34). El enrejado cortical está formado por filamentos de actina, de unos 6 a 7nm de grosor, unidos entre sí por puentes de espectrina de 3 a 4 nm de grosor (6, 18,35,36), la orientación de las fibras de actina en es general helicoidal mientras que la espectrina se orienta longitudinalmente (18). Este enrejado está atado a la cara interna del plasmalema por pilares radiales, cuya composición molecular es desconocida (18), estos pilares acoplan los cambios en la longitud del plasmalema con cambios estructurales en el citoesqueleto celular (6, 18). La conformación del ci-

toesqueleto es única y no se ha encontrado en otras células, incluyendo otras células ciliadas que no tienen electromotilidad (35). Se cree que esta disposición del citoesqueleto, que mecánicamente se asemeja a un resorte helicoidal, es importante para el proceso de electromotilidad, ya que provee rigidez a la membrana plasmática, pero también actúa como un resorte proveyendo la fuerza para restaurar la longitud celular luego que ella se incrementa o acorta (6,18,36)

**Figura 7.**



**Figura 7.** Diagrama de la pared lateral de la célula ciliada externa, se ilustra la membrana plasmática, los filamentos de actina, unidos por puentes de espectrina formando un enrejado cortical en el espacio extracisternal y la cisterna subsurface formando el espacio interno. (Modificado de Brownell, W. E., Spector, A. A., Raphael, R. M., & Popel, A. S. (2001). Micro-and nanomechanics of the cochlear outer hair cell. *Annual review of biomedical engineering*, 3(1), 169-194.)

#### 2.2.3.2.1 Efecto de la despolarización de la CCE: la función de la membrana basolateral

El papel de las CCE es proveer a la cóclea su exquisito grado de análisis frecuencial, permitiendo que regiones específicas de la membrana basilar, y las CCI suprayacentes, sean estimuladas por un rango estrecho de frecuencias (2, 6). Esta tarea es realizada por un mecanismo de amplificación de la señal acústica, producto de la capacidad motora de estas células (2,6).

Los cambios en el potencial celular producen cambios en su longitud, que se traducen en movimientos de elongación-contracción, similar al movimiento de un pistón (2,6), estos movimientos de las CCE incrementan el desplazamiento de la membrana basilar en la zona correspondiente, que a su vez incrementa la deflexión del penacho de estereocilias de las CCI y la correspondiente despolarización de estas células (2,6). Observamos como la actividad de las CCI depende del desplazamiento de la membrana basilar, que a su vez depende dos factores: la magnitud del estímulo acústico y la amplificación de la señal por las CCE (2,6).

Dado que la actividad de las CCE es dependiente de su posición a lo largo de la membrana basilar, el efecto ampli-

ficador también es específico para la frecuencia sonora que desencadena la respuesta inicial, proveyendo a la cóclea de la exquisita sensibilidad frecuencial (2,6).

### 2.2.3.3 Funcionamiento mecánico de las CCE

Algunas características pasivas de las CCE, derivadas de su arquitectura celular, son de crucial importancia para entender su comportamiento mecánico, una de las más importantes es su rigidez (12, 18). La rigidez de la CCE está determinada primordialmente por la presión de turgencia, de hecho la CCE se comporta como un cilindro tumefacto (27). Esta turgencia celular se debe a que el citoplasma es relativamente hiperosmolar, condición que es mantenida por varios mecanismos celulares (12). Otro factor que afecta la rigidez celular es el potencial de membrana, disminuyendo la rigidez en un 30% cuando la célula está hiperpolarizada e incrementándose en un 50% cuando está despolarizada (18).

El comportamiento mecánico de las CCE se asemeja al de un dispositivo hidráulico, cuya forma y movimientos de elongación/acortamiento a altas frecuencias son posibilitados por el fluido presurizado del citoplasma y por la existencia de un amplio citoesqueleto elástico (18, 23). Este esqueleto hidráulico o hidroesqueleto le permite a la célula mantener su forma conservando sus propiedades de compresibilidad y flexibilidad, características que le permiten a la célula cambios en su longitud en respuesta a señales eléctricas presentadas a las frecuencias de los estímulos auditivos (12, 23). Este sistema hidrostático de soporte consiste en un fluido bajo presión en un contenedor, en donde el fluido, citoplasma axial, es el componente de compresión-resistencia y el contenedor, complejo cisterna subsurface- citoesqueleto-plasmalema resisten la tensión (12).

La presión y propiedades tensiles de la pared lateral permiten cambios de forma y transmisión de fuerzas hidráulicas a altas frecuencias (18). Bajo condiciones de estímulos a altas frecuencias la viscosidad de los fluidos tiene un efecto mayor sobre la motilidad celular y es bajo estas condiciones cuando la amplificación coclear es más pronunciada (14, 18). Esta viscosidad tiene dos orígenes: interacción entre la pared celular y los fluidos circundantes, y el movimiento relativo (deslizamiento) de los elementos de la pared (18).

En un estudio en el que se midió la rigidez de la pared lateral, se encontró que el plasmalema solo aporta el 22% de la rigidez de la capa trilaminada, mientras el complejo cortical latices-cisterna subsurface aportan el 78% restante, y por tanto son las estructuras que confieren la rigidez necesaria para mantener la forma en reposo y durante el movimiento (35). La rigidez que provee este complejo es notable, de hecho se ha encontrado que la rigidez de la pared lateral de las CCE es de 2 a 76 veces mayor que la de otras células (35). Estos hallazgos sugieren que el plasmalema es la capa más flexible y la que permite los movimientos de elongación/acortamiento celular (35), de hecho, a nivel del plasmalema lateral se han observado amplios pliegues, en una escala de nanómetros, los cuales proveen la redundancia necesaria para permitir los

cambios en longitud que se requieren durante el movimiento celular (18,36). Hacia la zona basolateral se encuentran ampliamente concentradas unas partículas, cuya naturaleza está en investigación, y que podrían corresponder al motor celular responsable de la electromotilidad (18).

Otras moléculas importantes en esta pared son los canales de potasio que permiten una eficiente ruta para la salida de potasio y así evitar su acumulación hasta niveles tóxicos (37), uno de esos canales es el KCNQ4, cuya alteración produce una forma de sordera no sindrómica bastante bien caracterizada (37).

#### 2.2.3.3.1 La electromotilidad: una propiedad única de las CCE

Cuando las CCE son sometidas a estímulos eléctricos, los cambios en su potencial de acción no conducen a la transmisión sináptica hacia axones aferentes, en lugar de ello producen fuerzas de contracción y elongación: un movimiento de pistón a lo largo del eje celular, propiedad que ha sido llamada *electromotilidad* y que sería la responsable de la amplificación coclear (3,6,10, 12,19). La electromotilidad tiene una característica distintiva: la *no linealidad*, es decir la función voltaje vs. cambio en la longitud celular no es lineal a valores normales del potencial de reposo de la CCE (15, 18, 38, 39).

Las células se alargan o acortan a partir de una longitud de reposo (12) con una frecuencia variable dependiendo de las condiciones bajo las cuales se mida, pudiendo superar los 50 KHz (18, 20). Es decir las CCE son células motoras de contracción rápida y no receptores sensitivos (3, 9, 20). Hay varias características que diferencian la electromotilidad de las CCE de la contracción de las fibras musculares (12). Primero, las fuerzas mecánicas generadas son de direcciones opuestas dependiendo de la polaridad del estímulo eléctrico, la hiperpolarización de la célula produce un incremento en su longitud mientras que la despolarización la acorta, y en ambas direcciones se genera fuerza mecánica (la elongación de la fibra muscular es un fenómeno pasivo que no genera fuerza mecánica) (12), los cambios pueden llegar hasta un 4% a 5% de su longitud y ser vistos por microscopía de luz (2, 18, 22). Aunque los anteriores estudios corresponden a roedores, un estudio en CCE humanas mostró hallazgos similares, aunque los cambios en la longitud celular se acercan al 1% (460nm) (19).

Otra diferencia, aún más sobresaliente, es el hecho de que la electromotilidad es *dependiente de voltaje* e independiente de la corriente eléctrica y de calcio (12). Dado que la transducción no es dependiente de corriente sino de voltaje, el tiempo de latencia para los primeros cambios en la longitud celular es muy corto aproximadamente 10µs, movimientos lo suficientemente rápidos para permitir que dicho proceso esté involucrado en el procesamiento auditivo dentro del rango frecuencial de los mamíferos (2, 18, 22). Los investigadores han encontrado que esta respuesta es no lineal y que para que ello sea así el potencial intracelular de la CCE

se debe mantener en unos  $-70\text{mV}$ , a valores muy superiores o inferiores esta no linealidad se pierde (12).

Una tercera diferencia de la electromotilidad es el *no consumo de ATP* durante el movimiento de las CCE, y que tampoco se debe a un ensamblaje y desensamblaje de microtúbulos (2, 12, 22). Es decir, hay una conversión directa de la energía del potencial eléctrico en movimiento mecánico (12). La independencia del consumo de ATP durante el movimiento de la CCE es consistente con la ausencia de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en estas células, otra diferencia sobresaliente no sólo con las fibras musculares sino con la mayoría de células animales, entre las cuales esta enzima es ubicua (12). La energía que permite la electromotilidad proviene de la estría vascular, en donde la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa origina la corriente silenciosa, corriente que mantiene el potencial endococlear que requieren las CCE para funcionar (12).

Esta diferencia entre el sitio de producción de energía, la estría vascular, y el sitio de consumo, el órgano de Corti, le permite a este último ser avascular, con dos beneficios adicionales para su funcionamiento (12). Primero, hay una reducción en la masa del órgano de Corti, lo cual ayuda a mejorar su sensibilidad a la estimulación acústica (12). Segundo, se disminuye la posibilidad de detectar sonidos cardiovasculares que pueden enmascarar los estímulos sonoros ambientales (12).

La frecuencia de respuesta de la CCE es muy superior a la encontrada en otras células móviles, y está en el rango de la frecuencia auditiva de los mamíferos: varios miles de Hertz (12); la magnitud de estos movimientos es mayor a bajas frecuencias y disminuyen a medida que aumenta la frecuencia (12) por tanto la electromotilidad de las CCE se caracteriza por una conversión electromecánica que es rápida, directa y reversible (22).

La contracción de las CCE amplifica las vibraciones de la membrana basilar, compensando la viscosidad de los fluidos y entorno circundantes (9, 16). Las CCE generan movimientos evocados eléctricamente a la frecuencia del estímulo acústico (18), este control de la mecánica de la membrana basilar por la actividad de las CCE conduciría a un incremento de 100 veces en la sensibilidad coclear (2, 9, 24), es decir, las CCE amplifican la actividad mecánica de la membrana basilar incrementando la sensibilidad de la cóclea al sonido (6, 9).

La pérdida funcional de las CCE produce tres cambios característicos en la fisiología auditiva: se disminuye el umbral auditivo en unos 50 a 60 dB, las curvas de respuesta neural se vuelven mucho más amplias, perdiendo su fina sintonización, y se pierden las respuestas auditivas no lineales como las otoemisiones producto de distorsión (6, 9, 21). Así además de la amplificación del estímulo, se pueden explicar algunas características llamativas de éste órgano como el hecho que la cóclea amplifica más intensamente sonidos suaves que los de alta intensidad, y el “tercer tono combinado” que algunas personas escuchan cuando se les presenta dos tonos al mismo tiempo (24).

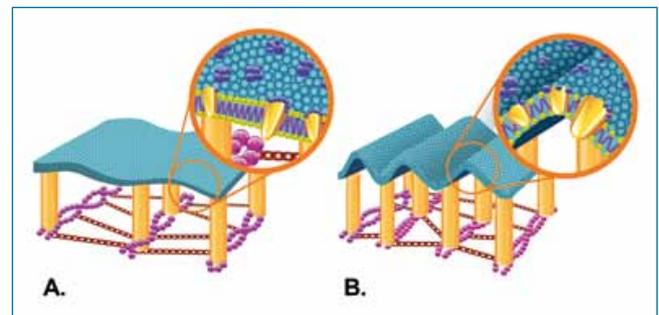
Para que tales movimientos sean posibles se necesita que el citoesqueleto celular no sea rígido, como en la mayoría de

las células, sino una estructura flexible que permita el movimiento (12). La estructura trilaminar de la pared lateral está dispuesta de forma tal que hace que la célula se comporte como un resorte helicoidal, permitiendo rápidos movimientos longitudinales iniciados por el motor de la membrana basolateral (2, 36).

Los cambios en longitud son posibles principalmente por la deformación del citoplasma axial: la porción que se encuentra entre el plato cuticular y el núcleo (12), es por este motivo que no es de extrañar que en esta zona del citoplasma no se encuentre citoesqueleto (12).

Es por ello que el plasmalema y el citoesqueleto pueden ser vistos como un *motor de flexión electromecánico*: el motor celular contrae el plasmalema y esta energía se almacena en el citoesqueleto a nivel de los filamentos de espectrina (resorte), cuya recuperación elástica permite nuevamente el estiramiento celular (18).

La electromotilidad produce cambios en las dimensiones longitudinal, más pronunciados, y radial, menos pronunciados, de la célula en respuesta a cambios en el potencial transmembrana, y exhibiendo cambios en el potencial transmembrana en respuesta a cambios en la carga mecánica de la célula (14, 18, 38). La motilidad está también acompañada por un cambio en la rigidez axial de la célula, a cuya asociación se ha dado el nombre de *cambios mecánicos dependientes de voltaje o electromecánica* (22, 38). **Figura 8.** La fuerza generada por las CCE es constante hasta frecuencias de varias decenas de KHz (14), este acoplamiento electromecánico semeja al de un dispositivo piezoeléctrico (18, 14).



**Figura 8.** Ilustración del modelo de plegado que explica los *cambios mecánicos dependientes de voltaje o electromecánica* de la membrana lateral de las células ciliadas. **A.** Hiperpolarizada. **B.** Despolarizada. (Modificado de Oghalai, J. S., Tran, T. D., Raphael, R. M., Nakagawa, T., & Brownell, W. E. (1999). Transverse and lateral mobility in outer hair cell lateral wall membranes. *Hearing research*, 135(1), 19-28.)

Sin embargo aún no hay acuerdo sobre cual o cuales son la o las moléculas responsables de la electromotilidad(2), se cree que es el resultado de una acción concertada de un gran número de motores moleculares independientes y que corresponden a las partículas de entre 8-10nm de diámetro que están densamente ubicadas hacia la membrana basolateral, donde ocupan alrededor del 40% de ésta área (2, 10, 18, 22). Estas partículas son proteínas integrales de membrana y

actúan como “motores” dependientes de voltaje que generan fuerzas a lo largo del eje longitudinal de la célula (2, 6, 24). Dado que este motor celular es sensible a voltaje hace también las veces de sensor, por tanto la molécula responsable de la electromotilidad es un sensor-motor (22).

Aunque hay varios candidatos, se ha aislado una molécula llamada *prestina* que sería de responsable de esta actividad motriz (8, 18, 24). Esta molécula pertenece a una familia de transportadores de aniones, a la que también pertenece la pendrina (16), se encuentra restringida a la pared lateral de las CCE y no ha sido encontrada en otras líneas celulares (22, 20). La *prestina* está formada por 744 aminoácidos, su gen probablemente se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31), y su alteración posiblemente se asocia con un tipo de sordera autonómica recesiva, DFNB14, que se caracteriza por ser no sindrómica, congénita y de tipo neurosensorial (22). Se presume que cambios conformacionales en esta proteína conducen a cambios en el área de superficie celular, produciendo cambios en las dimensiones celulares (22). Dado que se ha observado que células transfectadas con el gen de la *prestina* tienen respuestas electromotiles indistinguibles de las observadas en CCE, se deduce que para que se obtenga esta respuesta no son necesarias otras proteínas encontradas en la pared lateral de las CCE (20). Sin embargo es posible que otras moléculas de la pared lateral de las CCE regulen el efecto de la *prestina* (20).

En esta discusión hay un punto importante para resaltar, como las observaciones de la electromotilidad de las CCE han sido hechas *in vitro*, es decir en células aisladas, es posible que *in vivo*, sometidas a la carga mecánica del órgano de Corti, las CCE sufran pocos o ningún cambio en sus dimensiones celulares (12). En el órgano de Corti la CCE recibe carga mecánica a nivel apical desde la membrana tectoria y a nivel basolateral desde la membrana basilar y las células de Deiters (18), en esta situación, estas células generarían una fuerza isométrica que podría ser transmitida directamente a la partición coclear (12). Sin embargo la arquitectura del órgano de Corti, con amplios espacios entre las CCE vecinas, espacios de Nuel, hacen pensar que si hay cambios en las dimensiones celulares, los que son permitidos por estos espacios casi sin restricciones mecánicas (12). En un modelo en el que se tuvo en cuenta varios factores que afectarían el comportamiento mecánico de la CCE en el órgano de Corti, se encontró que su comportamiento sería significativamente diferente del encontrado en células aisladas (14). En estas condiciones las CCE serían capaces de generar una fuerza constante por unidad de potencial transmembrana ante estímulos de varias decenas de kHz de frecuencia (14).

Un problema teórico de este modelo es que su funcionamiento a altas frecuencias predice una severa atenuación del potencial del receptor (potencial de reposo = -70mV), por el ingreso de iones K a nivel del penacho de estereocilias, que precluye la generación de la respuesta electromotil (3). Sin embargo, se han descrito canales mecanosensitivos y canales dependientes de voltaje que serían los responsables de mantener el potencial del receptor, dentro de un estrecho rango

para el normal funcionamiento no lineal que requiere el proceso de electromotilidad (3). Los canales mecanosensitivos se encuentran en la pared lateral, mientras los dependientes de voltaje están segregados a la pared basal de la célula (3). El efecto de estos canales es especialmente pronunciado en el rango intermedio de frecuencias, de 3 a 15 KHz (3).

Aunque el mecanismo de la electromotilidad es llamativo, este proceso no está presente en otras especies como aves y reptiles, las cuales aunque tienen una audición en un rango frecuencial menor al de los mamíferos, deben contar con un mecanismo de amplificación interno para explicar su funcionamiento (24). Por ello hay investigadores que proponen otro mecanismo para explicar la amplificación coclear, dicen que dicho mecanismo es responsabilidad de las estereocilias, específicamente de los canales iónicos, “trap-door”, ubicados a nivel de los tip-links (24). Estos canales se abrirían en respuesta al movimiento de las estereocilias, permiten la entrada de iones de calcio y potasio e iniciarían la transducción mecano-eléctrica (24), tal sistema funciona como un transductor dinámico no lineal, en el cual la salida no es proporcional a la entrada (24).

Sin embargo a pesar de la amplia evidencia circunstancial de este modelo, los investigadores que la apoyan no han podido encontrar la pieza fundamental del modelo: el canal iónico, este no ha podido clonarse ni se ha podido demostrar que funciona como se propone (24). Además este modelo no explica porque otros animales no mamíferos que poseen estereocilias no pueden escuchar a las altas frecuencias de los mamíferos, ya que uno esperaría que si las estereocilias fueran las responsables de la amplificación coclear, todos los animales que las posean deberían tener rangos auditivos similares (24).

La electromotilidad explica otro aspecto de la fisiología coclear: las *emisiones otoacústicas* (20). El movimiento de la membrana basilar, amplificado por las CCE, produce una onda sonora que se dirige en sentido inverso al estímulo inicial: se dirige a la base de la cóclea, al complejo de la cadena oscilar-membrana timpánica, y desde aquí al CAE, en donde pueden ser detectadas mediante un micrófono (6,9,12). Los tres tipos de emisiones otoacústicas: espontáneas, transientes y productos de distorsión, pueden ser explicadas con base en los aspectos discutidos en la fisiología de las CCE. Las otoemisiones espontáneas son producto de las oscilaciones espontáneas del sistema, no desencadenadas por estímulos auditivos, y que no pudieron ser evitadas por los mecanismos de control: su frecuencia es variable (12). Las otoemisiones transientes son producto de la actividad amplificadora de la señal de las CCE, en una zona específica del órgano de Corti, en respuesta a un estímulo auditivo: su frecuencia es acorde con el estímulo que la evoca (12). Los productos de distorsión son posibles gracias a la no linealidad en la respuesta de las CCE, su frecuencia se relaciona con los estímulos que la evocan:  $2f_1-f_2$  (12, 21).

Estas ondas sonoras se corresponden con la actividad eléctrica de esas células que se detecta como potenciales microfónicos cocleares por medio de electrodos en el promontorio (2, 9, 40).

Aunque las CCI varían poco en su morfofisiología a lo largo de la cóclea, las CCE lo hacen sistemáticamente (2). La longitud de las estereocilias de las CCE de la base es aproximadamente un cuarto de la longitud de las CCE apicales, además en la base la densidad de los canales de potasio es mayor que hacia el ápex, conduciendo a potenciales de reposo ligeramente mayores hacia la base (2, 9). Además la densidad de los “motores celulares” es mayor en las células de la espira basal, más cortas, que en ápex (3).

El efecto de un ototóxico conocido, el ácido acetil salicílico, afecta el mecanismo electromotil de las CCE (18, 36). El salicilato produce la disrupción de la cisterna “subsuperficial”, con la consiguiente pérdida de rigidez de la pared lateral de la CCE (36).

#### 2.2.4 Control del amplificador coclear: efecto de la vía eferente

Los sistemas de retroalimentación positiva con alta ganancia son inherentemente inestables y tienden hacia un estado de auto-oscilación espontánea (9, 12). Es por ello que existen algunos sistemas de control para evitar la auto-oscilación, cuyo fracaso produce la estimulación del sistema no inducida por un estímulo acústico, y puede explicar la presencia de fenómenos como las otoemisiones acústicas espontáneas (12).

Este control es llevado a cabo mediante dos sistemas: la vía eferente olivococlear (haz de Rasmussen) (2, 33) y la disposición anatómica de las CCE en tres columnas (12). Múltiples filas de CCE pueden ayudar a estabilizar la partición coclear: aunque pequeños movimientos aleatorios podrían disparar oscilaciones con una fila, se necesitan estímulos de mayor intensidad para producir el mismo resultado con más filas (12). Las tres filas encontradas en el órgano de Corti representan un punto de balance entre el incremento en el número de filas para estabilizarlo y el efecto deletéreo de incrementar su masa (12).

El otro sistema de control, la vía eferente, es una vía neural que sale del complejo olivar superior del tronco cerebral y termina, en un 95%, en las CCE por medio de amplias terminaciones sinápticas (2, 12, 33). Estas fibras contactan las CCE luego de salir de la lámina espiral ósea y atravesar el túnel de Corti, formando el llamado haz espiral del túnel de Corti (15). También se han descrito fibras eferentes, que constituyen un 5% del total de esta vía, que terminan a nivel de las fibras aferentes postsinápticas que inervan CCI, produciéndose el contacto inmediatamente por debajo del nivel de la sinapsis (2, 6); la estimulación de esta vía modula los potenciales de las CCI (12).

Esta vía podría ser una ruta por la cual el SNC puede modular la función coclear (2, 9, 12). La porción de la vía eferente que inerva las CCE se llama el haz medial y libera acetilcolina (13). Este neurotransmisor provoca un aumento en la conductancia que conlleva a la hiperpolarización celular y posiblemente reducción en la magnitud del potencial de acción con una reducción de la amplificación coclear (2, 9, 12, 13). Esta reducción de la respuesta es de alrededor de 20

dB a nivel de la mejor frecuencia y podría ser un mecanismo de protección ante la sobre-estimulación acústica (13).

Aunque inicialmente se creyó que este efecto se asociaba con una disminución de la electromotilidad, se ha encontrado que en células aisladas esta realmente se incrementa y que este fenómeno puede deberse a una reducción en la rigidez celular, lo que permite unos movimientos celulares más amplios (13). Este incremento en la respuesta motriz parece ir en contra de la función inhibitoria de esta vía, sin embargo se puede deber a que el comportamiento de una célula aislada no es el mismo que cuando está en el complejo sistema de retroalimentación del órgano de Corti, y por ello pueden aparecer resultados aparentemente contradictorios (13). Sin embargo debe recordarse que aún no se ha probado que la electromotilidad sea la principal variable en la amplificación coclear, y por tanto el incremento de la electromotilidad por la activación de la vía inhibitoria podría ser un epifenómeno (13).

El efecto de la vía eferente además de disminuir la sensibilidad hace que se reduzca la fina sintonización del sistema (2). El efecto de la vía eferente sobre las terminales postsinápticas de las CCI aún no es claro, pero se ha encontrado que los neurotransmisores serían diferentes a la acetilcolina (2).

##### 2.2.4.1 Las células ciliadas internas: el receptor primario

La CCI es el receptor primario de la cóclea, es una célula neuroepitelial con canales de transducción en su ápex y la sinapsis sensorial primaria en su cara basolateral (9, 21). Las CCI están inervadas casi exclusivamente por fibras aferentes, y típicamente cada fibra nerviosa contacta con una CCI (21). Entre el 90% al 95% de todas las fibras aferentes del nervio coclear se originan en las CCI (6, 21)

Las CCI tienen un potencial de reposo de -75 a -60 mV, y como el potencial endococlear es de unos +80 mV, la diferencia de potencial entre el interior de las células ciliadas y la endolinfa es de unos 150mV, diferencia de potencial que permite la transducción mecano-eléctrica (2). Cerca de la frecuencia óptima de respuesta las CCI se excitan con un potencial de acción cuya amplitud es proporcional a la intensidad del estímulo, esto para intensidades menores a 60 dB SPL por encima del umbral auditivo (2).

La serie de eventos que terminan con la estimulación de las CCI sería el siguiente: las ondas mecánicas son transmitidas desde la escala vestibular a la coclear, poniendo al órgano de Corti en vibración. Las vibraciones de la membrana basilar en este momento no son suficientes para producir una excitación importante de las CCI, pero si producen la deflexión del penacho de estereocilias de las CCE contra la membrana tectoria, esto causa la despolarización y actividad motora de tales células, el amplificador coclear, que a su vez incrementan la vibración de la membrana basilar, que ahora si es suficiente para producir la deflexión de las estereocilias de las CCI iniciando el proceso de transducción mecano-eléctrica (2).

Como se mencionó son las características mecánicas de la membrana basilar y la distribución diferencial de CCE, con diferente composición celular y comportamiento fisioló-

gico, las responsables de que un estímulo de una frecuencia específica produzca la activación de las CCI en zonas delimitadas de la cóclea (2).

#### 2.2.4.1.1 Efecto de la despolarización de las CCI: la transducción sensorioneural

El efecto de la despolarización de los dos tipos de células ciliadas no es el mismo, a nivel de las CCI su despolarización termina en con la despolarización del VIII PC y transmisión de la información hacia el SNC (2). Es a nivel de la membrana basolateral donde se encuentra la maquinaria molecular necesaria para hacer dicha transmisión de la información (3). En el polo basal de la célula se encuentran las vesículas presinápticas de la innervación aferente y el engrosamiento postsináptico de la eferente (18).

La magnitud de la despolarización es proporcional a la intensidad del estímulo, hasta que llega a un punto en el cual la respuesta se satura, en ese punto un aumento en la intensidad del estímulo no causa un cambio en el potencial celular (2). Como se mencionó antes según la dirección en la cual se mueve el penacho de estereocilias la célula puede despolarizarse o hiperpolarizarse, sin embargo para un determinado grado de deflexión la magnitud de la despolarización es mayor la de hiperpolarización (2).

La membrana basolateral de las células ciliadas presenta una variedad de canales iónicos con diferentes características fisiológicas respecto a su dependencia de voltaje, velocidad de activación y la magnitud de la corriente que permiten transportar (3, 6). A nivel de las CCE estas diferencias en los canales iónicos, especialmente de los mecanosensitivos, producen diferencias en los potenciales de reposo, lo que permite que a nivel de las células basales, altas frecuencias, se logre una amplificación varias veces mayor que la que se observa a nivel de las células apicales (3).

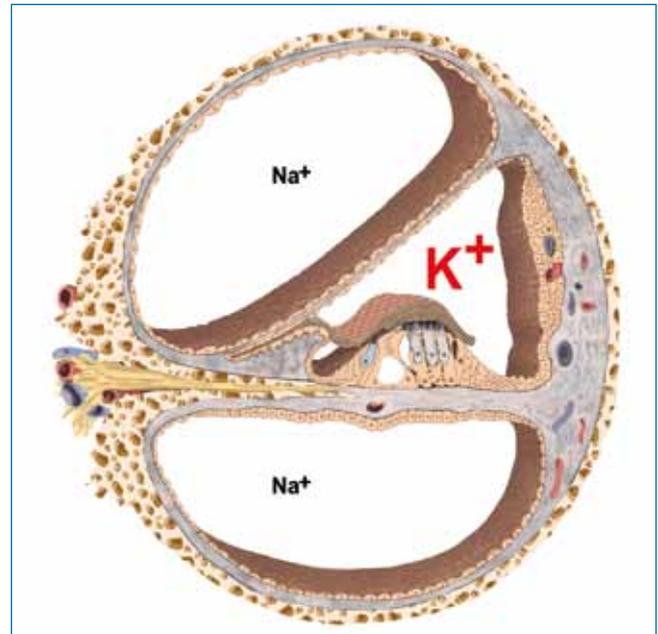
Algunos de estos son canales de calcio dependientes de voltaje, el ingreso de calcio promueve la fusión de las vesículas presinápticas con el plasmalema y la consecuente liberación del neurotransmisor a nivel del espacio sináptico, posiblemente glutamato (2). Las cantidades de neurotransmisor liberado son proporcionales al grado de despolarización que se haya logrado, y por tanto a la intensidad del estímulo sonoro (2). El neurotransmisor se fija a las terminales nerviosas aferentes del VIII par craneal, resultando en el inicio del potencial de acción que se propaga hacia los núcleos cocleares del tronco cerebral (2).

El sitio o los sitios donde se encuentran almacenados los iones de calcio que inician este proceso al parecer son una serie de sacos ciegos llamados las cisternas *laterales* (subsurface), una estructura especializada de retículo endoplásmico liso, que corren paralelos a la membrana lateral (6). En las membranas de este sistema de cisternas se encuentra una enzima que transporta calcio en contra de un gradiente de concentración: la  $Ca^{2+} ATPasa$  (6). Se ha observado que en la cara interna de las cisternas laterales se encuentran conglomerados de mitocondrias, que serían las encargadas de proveer la energía química necesaria para que el sistema enzimático funcione (6). La función de este sistema sería se-

cuestrar calcio en las cisternas, en contra de un gradiente de concentración, que sería liberado en el momento de despolarización celular (6). Aunque hasta el momento el sistema de cisternas laterales solo ha sido identificado en las CCE, se cree que también se encuentra presente en las CCI. La membrana basolateral también contiene canales de potasio dependientes de voltaje, cuya activación permite la salida de potasio de la célula, su repolarización y por tanto disposición para iniciar un nuevo proceso de despolarización y transmisión de la información hacia las fibras del nervio coclear (6).

### 3. Homeostasis endococlear: función de las células no sensoriales de la escala coclear

La escala coclear o media contiene endolinfa, un fluido similar al líquido intracelular con altas concentraciones de potasio (~ 150mM) y bajas de sodio (~1mM) y calcio (6, 7, 41, 42). Las escalas vestibular y timpánica están ocupadas por perilinfa, un líquido similar a otros líquidos extracelulares con altas concentraciones de sodio (~140mM) y bajas de potasio (~ 4 mM) (43) y su volumen total en todo el laberinto, es de alrededor de 0,2ml (7, 8). **Figura 9.** La diferencia en el contenido electrolítico entre los diferentes conductos cocleares crea una *diferencia de potencial eléctrico* entre ellos, que es esencial para el normal funcionamiento del órgano auditivo (41). La escala vestibular tiene un potencial de +5mV con respecto a la escala timpánica, y la escala media tiene un potencial de +80 mV (2, 6 44). Este último potencial se conoce como *potencial endococlear* y es la fuerza que permite la transducción mecano-eléctrica (2, 41)



**Figura 9.** Representación del contenido electrolítico de las escalas cocleares: La escala coclear contiene endolinfa, con altas concentraciones de potasio (~ 150mM) y bajas de sodio (~1mM), mientras que las escalas vestibular y timpánica están ocupadas por perilinfa, con altas concentraciones de sodio (~140mM) y bajas de potasio (~ 4 mM).



proveída por el estrecho empaquetamiento de las células de Deiters, su citoesqueleto y la membrana basilar sobre la que se asientan (12).

Los pilares internos y externos proveen el soporte mecánico a las CCI y las separa de las CCE. Las proyecciones falángicas de estas células forman el túnel de Corti que está bañado por perilinfa (6). Las CCI están estrechamente rodeadas por sus células de sostén (6).

Las células de Hensen se encuentra por fuera de la última fila de CCE, estas células, especialmente hacia el ápex coclear, contienen un gran número de vesículas lipídicas, que se creen proveen una carga mecánica que influye de forma importante sobre la respuesta mecánica del órgano de Corti a la estimulación sonora (6). En algunos mamíferos, pero aún no en humanos, se ha encontrado un subtipo ultraestructuralmente diferente de células de Hensen a las cuales se les ha llamado células tectales, y que se ubican inmediatamente lateral a la última fila de CCE, en contacto con el espacio de Nuel más lateral (15). Estas células se especializan en captar ávidamente potasio y pueden representar la primera célula en la vía lateral de reciclaje transcelular de potasio (15).

Las células del borde son células que están inmediatamente mediales a las CCI y limitadas medialmente por el surco interno (46), están unidas a través de uniones estrechas a nivel apical con las CCI y células del surco interno, uniones que hacen parte de la barrera endolinfática-perilinfática (46). Por su extremo basal las células del borde contactan con los axones aferentes y las células falángicas internas (46).

Aparte del soporte estructural, las células sustentaculares tienen otra función crucial: colaborar en el *mantenimiento del potencial endococlear*. El principal mecanismo involucrado con esta función es el mecanismo de reciclaje de potasio, función que realizan a través de un tipo de uniones intercelulares bastante especializadas denominadas uniones brecha o “gap junctions” (6). Dado que alteraciones en este tipo de uniones son la causa más frecuente de sorderas congénitas no sindrómicas en diferentes poblaciones, revisaremos esta función en un apartado separado

### 3.2 Las uniones estrechas: la barrera endolinfa-perilinfá

Para mantener concentraciones iónicas diferentes, y por tanto mantener las diferencias de potencial eléctrico, entre la endolinfa y la perilinfa es necesario que estos dos compartimientos estén separados, esto se logra gracias a un tipo especializado de uniones intercelulares llamadas *uniones estrechas* (41, 46), las cuales, proveen el “aislamiento” eléctrico necesario para la generación y mantenimiento del potencial endococlear (6). Este tipo de uniones no sólo se encuentran a nivel de las células basales de la EV, sino también entre todas las células que delimitan la escala media (44).

Las uniones estrechas conectan los extremos apicales de células adyacentes impidiendo que haya una libre comunicación entre el espacio extracelular que baña la membrana basolateral, en nuestro caso fluido perilinfático, y el espacio en frente del polo apical, en nuestro caso endolinfa (41, 46).

Adicionalmente, crean una eficiente barrera endolinfática-perilinfática que impide el paso tanto de moléculas como de iones, asilando los dos espacios (41, 46). Este tipo de uniones se han encontrado entre todos los tipos celulares que circundan el conducto coclear.

A nivel medial están uniones se encuentran entre las CCI y las células del borde, entre las células del borde y las células del surco interno, entre células del surco interno adyacentes, entre las células más mediales del surco interno y las células interdentes laterales y entre los diferentes tipos de células interdentes (46). A nivel de la membrana de Reissner se han encontrado estas uniones entre las células endolinfáticas adyacentes (40, 48). En la porción lateral del órgano de Corti estas uniones forman parte de los llamados complejos de unión apicales, que se encuentran entre los pilares internos, los externos y las células de Deiters con sus contrapartes en las células ciliadas externas respectivas (6). Más hacia lateral estas uniones mantienen las relaciones, sucesivamente, entre las células de Deiters, células de Hensen, células de Claudius, células marginales de la estría vascular y células endoteliales de la membrana de Reissner; completando circunferencialmente la barrera endolinfática-perilinfática (6, 46).

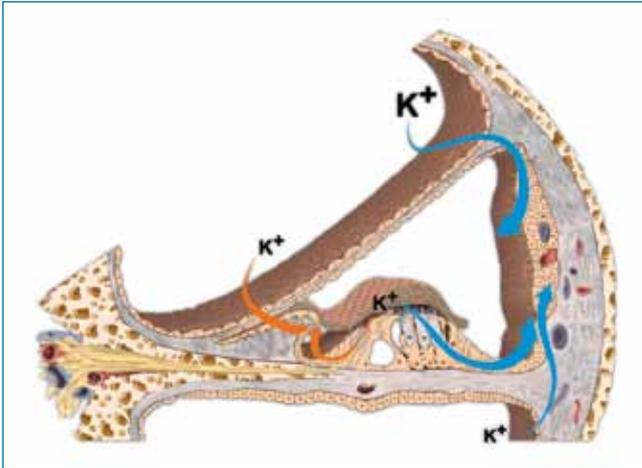
Esta eficiente barrera solo tiene dos sitios de fistulización importante, las dos transcelulares: a través de las CCI y a través de las CCE (41, 46). En las dos fistulas la sustancia que se pierde en mayor cantidad son *iones de potasio*, que entra desde la endolinfa por el penacho de estereocilias, producto de la transducción mecano-eléctrica, y sale por la membrana basolateral hacia el espacio extracelular, constituido por perilinfa (24, 33, 41, 46).

### 3.3. El mecanismo de reciclaje del potasio I: la función de las estructuras laterales y mediales de la escala coclear

La función de las células ciliadas depende del ingreso de potasio por canales, activados por el estímulo acústico, a nivel del penacho de estereocilias (41, 46). El influjo de potasio produce la despolarización y actividad funcional de la célula ciliada (41, 46). Para mantener una actividad funcional ininterrumpida se necesita disponer de niveles constantes de potasio a nivel de la endolinfa (41, 46). El potasio endolinfático no proviene del plasma sanguíneo, sino del reciclaje de los iones utilizados por las células ciliadas, por lo cual se le ha nombrado a este proceso *mecanismo de reciclaje de potasio*, y es ésta la función de las estructuras mediales y laterales al órgano de Corti (41, 46).

El mecanismo de reciclaje de potasio tiene dos vías: *la vía lateral*, la primera en describirse y la mejor conocida, y *la vía medial*, aún en investigación y de menor magnitud (41, 46), este mecanismo de reciclaje además de proveer el potasio endolinfático, evita la acumulación de este ión en los espacios circundantes a las CCE y CCI-neuronas aferentes, evitando que se acumule en concentraciones tóxicas (46). **Figura 11.**

El órgano de Corti está limitado lateralmente por el surco externo y medialmente por el surco interno (41, 45). El surco externo se continúa con el ligamento espiral y el surco inter-



**Figura 11.** Representación esquemática de las rutas de captación y conservación del potasio. Vía medial (flechas naranjas) y vía lateral (flechas azules).

no con el limbo espiral (35). A estas estructuras de la escala coclear se les asignó inicialmente un papel pasivo, de sostén de las estructuras sensoriales, sin embargo ahora es claro que tienen un papel activo en el mantenimiento de la composición hidroelectrolítica de los líquidos cocleares (41, 45).

### 3.3.1 Estructuras laterales: la vía lateral de reciclaje del potasio

El ligamento espiral (LE) está formado por unas células filamentosas con amplios procesos dendríticos llamadas *fibrocitos* (41), estas células además de una función estructural tienen una función metabólica y se han descrito cinco tipos, con diferente localización, función y perfiles inmunohistoquímicos **Figura 12**. (15, 42, 45, 46). Los fibrocitos están altamente diferenciados y expresan diferentes enzimas, dependiendo del tipo, involucradas en el transporte iónico:  $Na^+/K^+-ATPasa$ , anhidrasa carbónica,  $Ca^{+2}/ATPasa$  y el co-transportador de  $Na^+-K^+-2Cl^-$  (1, 5, 42, 45, 46).

Los fibrocitos tipos I se subdividen en Ia y Ib, los fibrocitos Ia se encuentran inmediatamente por debajo de la estría vascular y sus procesos celulares están acoplados con las células basales e intermedias de la EV por medio de uniones brecha (41). Los fibrocitos tipo Ib difieren de los Ia por su localización más inferior, menor asimetría morfológica y alineamiento menos paralelo a la estría vascular (45). Los fibrocitos tipo Ia y Ib están unidos entre sí por medio de uniones estrechas y el espacio extracelular entre ellos está ocupado por bandas fibrosas densas inmersas en una matriz microfibrilar laxa (36). Los fibrocitos Ib sirven como célula intermedia para el contacto entre los fibrocitos tipos II, IV y V; y los fibrocitos tipo Ia. Los fibrocitos tipo II están inmediatamente laterales a las células del surco externo, con las cuales están en contacto (35). Amplios repliegues del plasmalema en el polo inferior de los fibrocitos tipo II bordean los procesos radiculares de las células del surco externo,

maximizando el área de contacto (45). El extremo distal de los fibrocitos tipo II tiene amplias proyecciones dendríticas que hacen contacto con los fibrocitos tipo Ib, a través de uniones brecha (41).

Dado que la mayor cantidad de potasio proviene de la actividad de las CCE, los fibrocitos tipo II se convierten en la principal estación de bombeo corriente arriba de este ión durante su reciclaje en la vía lateral (41,45). Los fibrocitos tipo IV y los fibrocitos tipo V (fibrocitos supraestriales) están expuestos a la perilinfa de la escala timpánica y vestibular, respectivamente, y también se contactan a través de sus procesos distales con los fibrocitos tipo Ib por medio de uniones brecha (41,45). Tinciones inmunohistoquímicas han demostrado presencia de la  $Na^+/K^+-ATPasa$  en los fibrocitos tipos II, IV, V y fibrocitos del limbo espiral; por lo cual estarían en capacidad de captar activamente potasio desde la perilinfa circundante (41,45).

Los fibrocitos tipo Ia, Ib y III no poseen esta enzima y tiene un papel pasivo en el tránsito del potasio (42, 45). Canales de potasio regulados por calcio y voltaje estarían implicados en la regulación del potencial transmembrana en los fibrocitos, permitiendo el mantenimiento de un gradiente electroquímico que permita el flujo transcelular de potasio (42). Los fibrocitos tipo III yacen sobre el hueso en la profundidad del ligamento espiral, separados de las otras células estromales (45). Estas células difieren funcionalmente de los otros tipos de fibrocitos, y pueden tener un papel más estructural que metabólico (45).

### 3.3.2 Estructuras mediales: la vía medial de reciclaje del potasio

El surco interno está formado por células epiteliales, las células del surco interno, que ocupan el espacio entre las células del borde y las células interdentes laterales (46). Estas células tienen una forma cuboidal, pero su morfología cambia progresivamente de la base hacia el ápex (46). Entre una célula y otra hay contacto a través de uniones brecha (46). Las células del surco interno establecen un amplio contacto, por su pared medial, con las células interdentes laterales (46).

El limbo espiral está formado por un estroma de fibrocitos cubierto por un epitelio de células interdentes, epitelio que cubre la escala media desde el surco interno hasta el sitio de anclaje de la membrana de Reissner (41, 46), tiene una forma relativamente plana en el área de bajas frecuencias y se vuelve más convexo en la de altas frecuencias (46).

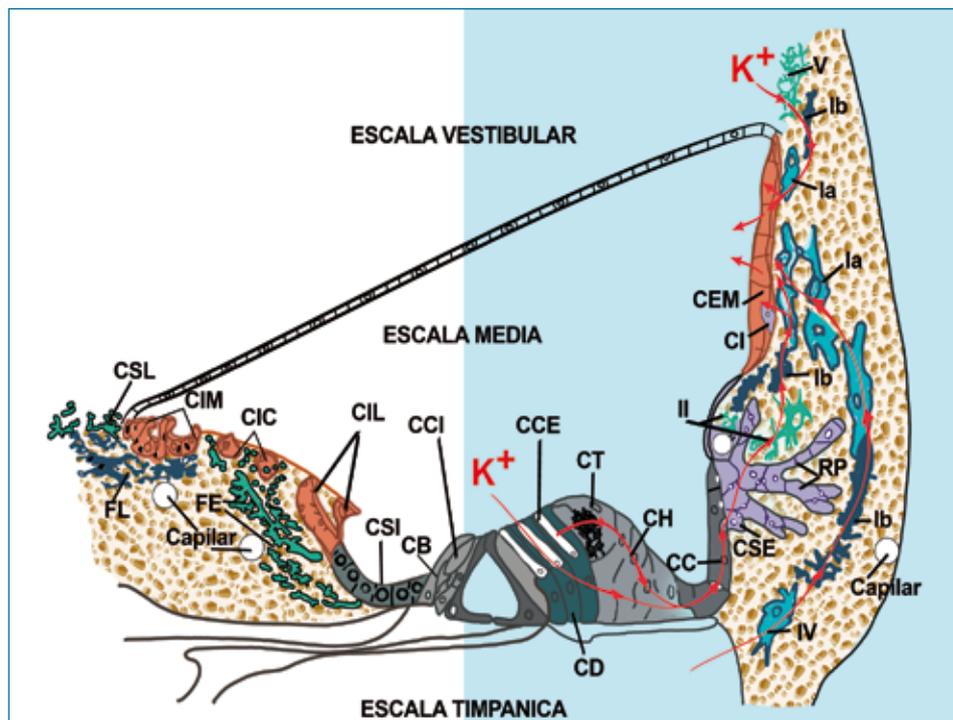
Las células interdentes se han relacionado con varias funciones: anclaje de la membrana tectoria, secreción de componentes de dicha membrana y captación y transporte de sustancias desde el limbo espiral hacia la endolinfa, entre las cuales está el potasio (41, 46). Hay tres tipos morfológicamente diferentes de células interdentes: laterales, centrales y mediales; que a su vez se relacionan con diferentes tipos de fibrocitos (41). Las células interdentes laterales forman columnas que yacen en surcos rodeados por un denso estroma fibroso llamado dientes de Hushke (46), estas células tienen

delgados procesos digitiformes que penetran por entre los dientes de Hushke y tapizan su superficie, por debajo de la membrana tectoria (46).

Las células interdentes laterales contactan con las células del surco interno más mediales, ven la luz del surco interno y hacia superior se enfrentan con el estrato basal de la membrana tectoria (46). Las células interdentes centrales están en la región central superior del limbo espiral, tienen forma cuboidal o columnar y se encuentran aisladas o en pequeños conglomerados (46). Estas células ocupan surcos rodeados por estroma y se ubican por debajo de la membrana tectoria (46). Las células interdentes mediales cubren el limbo desde la terminación medial de la membrana tectoria hasta la membrana de Reissner (46), estas células son aplanadas y cubren invaginaciones en forma de copa, poco profundas, que presenta el limbo a este nivel (46). Se encontraron variaciones sistemáticas en la morfología y disposición de estos tres tipos de células epiteliales a lo largo de las diferentes vueltas cocleares (46).

El estroma del limbo está formado por una matriz extracelular fibrosa, más densa en el ápex que en la base, en la cual están inmersas unas células fusiformes llamadas fibrocitos (46). En el limbo espiral se han descrito tres tipos de fibrocitos: fibrocitos estrellados, fibrocitos supralímbicos y

fibrocitos claros (41, 46). Los fibrocitos supralímbicos están en contacto con la perilinfa de la escala vestibular, mediales al sitio de implantación de la membrana de Reissner, y son análogos morfológica y funcionalmente a los fibrocitos supraestriales del ligamento espiral, fibrocitos tipo V (45). Los fibrocitos supralímbicos se disponen en racimos y tienen un amplio contacto con los fibrocitos claros que a su vez contactan a las células interdentes mediales desde donde el potasio retorna a la endolinfa (41). Los fibrocitos estrellados se encuentran en las porciones lateral y central del limbo espiral y se contactan, los más laterales, con las células del surco interno, y, los más mediales, con las células interdentes centrales (41). A los fibrocitos estrellados aparte de la función de secretar la sustancia extracelular del limbo espiral, se los ha involucrado la vía medial de reciclaje de potasio, mediante un proceso de captación y bombeo activo mediado por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, recordando a los fibrocitos tipo II de la vía lateral (46). Los fibrocitos claros se ubican por debajo de los supralímbicos y de las células interdentes mediales, a las cuales contactan a nivel de sus polos basales (46). Por su ubicación entre los fibrocitos supraestriales y células epiteliales, ambos sistemas celulares con presencia de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, los fibrocitos claros se asemejan a los fibrocitos tipo I de la vía lateral (46). **Figura 13.**



**Figura 12.** Representación esquemática del mecanismo de reciclaje de potasio: la vía lateral, el potasio liberado por las células ciliadas externas (CCE) es reabsorbido por las Células de Deiters (CD) y las Células Tectales (CT) y dirigido a través de las uniones brecha a las Células de Hensen (CH), Células de Claudius (CC) y las Células del Sulco Externo (CSE) y de allí al estroma subsecuente, manteniendo un bajo nivel de potasio por la actividad de los Fibrocitos tipo II. La difusión subsecuente de potasio se realiza a través de las uniones brecha a los Fibrocitos tipo Ia y Ib, de la Estria Basal (EB) y las Células Intermedias (CI) al compartimento intraestrial manteniendo un nivel de potasio bajo por la actividad de bomba de las Células Estriales Marginales (CEM). El potasio se reabsorbe de la escala timpánica por los Fibrocitos tipo IV y de la escala vestibular por los Fibrocitos tipo V que también pueden difundir a través de los Fibrocitos 1b y luego a los 1a por la estria.

Tanto el epitelio como el estroma del limbo espiral cuentan con una maquinaria metabólica similar a los del ligamento espiral, y es en esta similitud morfológica y funcional en la cual se basa el modelo de las dos vías para el reciclaje del potasio: la vía lateral y la vía medial (46). Se presume que la salida de potasio desde las CCI y axones aferentes es un tercio del que se libera desde las CCE, y esta sería la diferencia de magnitudes aproximada entre las vías medial y lateral de reciclaje de potasio (46).

Las células de Claudius y de Hensen, en la cara lateral, y las células del borde y células del surco interno, en la cara medial, estarían ubicadas estratégicamente para absorber el potasio fistulizado por la actividad de las células ciliadas (46). Estos tipos de células tienen tanto similitudes morfológicas como en sus constituyentes enzimáticos que permiten plantear esta posibilidad (46).

### 3.3.4 El mecanismo de reciclaje del potasio II: las uniones brecha ("gap junctions")

Inicialmente se pensaba que las altas concentraciones de potasio en la endolinfa derivaban del plasma sanguíneo, sin embargo ahora se sabe que la principal fuente es el potasio fistulizado desde la escala media hacia el fluido perilinfático, por medio de un proceso que se ha llamado *mecanismo de reciclaje del potasio* (41). Este mecanismo involucra el retorno del potasio hacia la estría vascular por vías tanto extracelulares como transcelulares (41).

Como la diferencia de concentraciones de potasio entre la escala timpánica y el fluido que rodea a las células marginales de la EV es escasa (3,4mmol/L Vs. 3,6mmol/L, respectivamente), la difusión pasiva extracelular es de relativa poca magnitud (41). Por otro lado hay numerosos estudios que han mostrado evidencia morfológica y funcional para una ruta transcelular de reciclaje de potasio desde el órgano de Corti hacia la estría vascular (41). Las uniones brecha son sitios de comunicación directa de célula a célula, que permiten el paso de moléculas de pequeño tamaño como agua y de iones, y se constituyen en la principal especialización celular que permite un mecanismo de transporte transcelular de potasio (6, 41).

Es por esta vía que el potasio que se encuentra en el espacio intercelular de las células ciliadas es transportado hasta la estría vascular y células interdentes, donde es activamente secretado hacia la endolinfa, manteniéndose así el potencial endococlear necesario para iniciar la despolarización de la célula ciliada (6, 46, 47). Las uniones brecha están formadas por subunidades proteicas de miembros de la familia de las conexinas (6, 39); aunque se han identificado al menos veinte miembros de esta familia, la conexina de mayor relevancia es la conexina 26, presente en las células de soporte del órgano de Corti, estría vascular, células del limbo y del ligamento espiral (6). No se han encontrado este tipo de uniones en las células ciliadas (6).

La conexina 26 es una molécula estructural presente en la membrana basolateral de las células en cuestión. El ensam-

blaje de seis subunidades de conexina forman una estructura tubular llamada conexón, el alineamiento de dos conexones adyacentes establecen una unión brecha que conecta los citoplasmas de células contiguas (6, 47). A través de la luz de estas uniones en brecha las células intercambian moléculas de pequeño tamaño, de hasta 1,2 kDa de tamaño ( $\leq 2\text{nm}$  en diámetro), como metabolitos, iones y segundos mensajeros; permitiendo su acople eléctrico y químico (6, 47).

En el área de contacto entre una célula y otra se encuentran varios miles de uniones en brecha, abarcando varios micrómetros cuadrados, permitiendo que las células sustentaculares del órgano de Corti se comporten funcionalmente como un sincitium (6). Dado que las células ciliadas no tienen este tipo de uniones, ellas están funcionalmente aisladas de sus células de soporte (6).

Las uniones brecha son el pilar fundamental del mecanismo de reciclaje del potasio, y en la vía lateral funciona de la siguiente manera: cuando se produce la deflexión del penacho de estereocilias se abren canales mecanosensitivos, ubicados en los extremos de los "tip-links", que permiten el ingreso de potasio desde la endolinfa que las baña, iniciándose la despolarización de la célula ciliada (9, 25, 6). A través de canales de potasio dependientes de voltaje, ubicados en la membrana basolateral, el potasio abandona la célula ciliada permitiendo su repolarización y disposición para ser nuevamente estimulada (6). El potasio que sale de las células ciliadas comienza a acumularse en el espacio intercelular que las rodea, desde donde es reabsorbido por las células de Deiters y tectales circundantes (39-47). Desde aquí los iones de potasio pasan sucesivamente, por medio de las uniones en brecha, a través de las células de Hensen, células de Claudius y células del surco epitelial externo (6, 47).

Los fibrocitos tipo II, por medio de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, funcionan como estaciones de bombeo, mantienen bajas las concentraciones de potasio en el estroma del ligamento espiral (47, 42). Esto permite que se mantengan un gradiente de concentración favorable a lo largo de toda la vía de reciclaje (47). Desde los fibrocitos tipo II el potasio pasa, a través de uniones brecha, hacia los fibrocitos tipo I, células basales e intermedias de la EV, para llegar finalmente al espacio extracelular que rodea a las células marginales (6, 41-46, 42). Una vez en el espacio extracelular circundante de la célula marginal, *espacio intraestrial*, el potasio ingresa a esta célula a través de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, de la membrana basolateral, desde donde es secretado hacia la endolinfa, a través de los canales de potasio de su membrana apical (6, 41, 36). La captación activa de  $\text{K}^+$  por la célula marginal hace que se mantenga una baja concentración del ión en el espacio intraestrial, 3,6 mmol/L, lo cual permite el mantenimiento del gradiente de concentración necesario para el movimiento iónico (47, 42).

En la región supraestrial los fibrocitos tipo V proyectan numerosos procesos celulares ricos en  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en la perilinfa de la escala vestibular, desde donde reabsorben el potasio fistulizado a través de la membrana de Reissner (47). El potasio reabsorbido por los fibrocitos tipo V pasa secuen-

cialmente, a favor de un gradiente de concentración, a través de uniones brecha a los fibroscitos tipo I, células basales e intermedias de la estría vascular para ser liberado igualmente al espacio intraestrial (47).

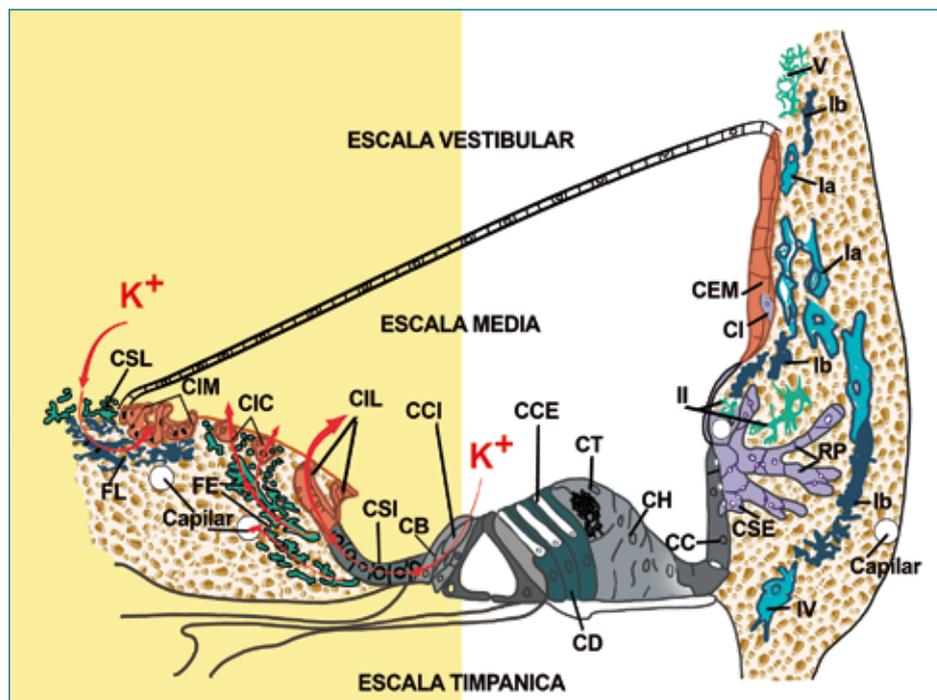
En adición a este movimiento de potasio originado en la fistula producida por la actividad de las CCE, también se ha postulado otro proveniente de las CCI y sus axones aferentes: la vía medial (41). Esta ruta, también transcelular, involucra la salida potasio hacia el espacio extracelular desde las CCI y axones aferentes, y su ingreso a las células del borde y desde aquí, a través de uniones brecha, a las células del surco interno, entre ellas sucesivamente, entre las células del surco interno y las células interdentes laterales, y entre células interdentes laterales adyacentes, desde donde el potasio retorna a la endolinfa (41). **Figura 13.** Una segunda ruta de la vía medial incluye el paso de potasio desde las células del surco interno a los fibroscitos estrellados y desde estos hacia el espacio extracelular que rodea a las células interdentes centrales, que captan el potasio por medio del sistema de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa basolateral y lo secretan a la endolinfa (46).

#### Figura 12.

Aunque el mecanismo de reciclaje del potasio parece ser la principal vía de reciclaje iónico hacia la estría vascular, en estudios fisiológicos se han descrito otras vías, que forman parte de la “*corriente silenciosa*” o de reposo que se encuentra en la cóclea de los mamíferos y cuyo principal ión transportador también es el potasio (44, 12). En la escala timpánica

encontramos un influjo iónico que se dirige hacia el ligamento espiral y luego a la estría vascular (44). Los fibroscitos tipo IV pueden constituir los elementos estructurales que soportan esta ruta (41, 44). Los iones de potasio de esta vía provienen del líquido extracelular y espacios de Cortí y de Nuel del órgano de Corti, que se encuentra en continuidad con la perilinfa de la escala timpánica (44). En la escala vestibular hay una corriente iónica dirigida en la misma dirección que en la escala timpánica, hacia el ligamento vestibular y EV (44). Se cree que la membrana de Reissner permite una pequeña fistula de potasio y que permite la generación de esta porción de la corriente silenciosa (44). Los fibroscitos tipo V, supraestriales, pueden constituir los elementos estructurales de esta ruta (35, 36). Otra ruta teórica, no descrita en los estudios fisiológicos, podría incluir el paso de potasio desde la escala vestibular hacia la endolinfa a través de los fibroscitos supralímbicos, los fibroscitos claros y las células interdentes mediales, en la porción más medial del limbo espiral (41, 46). Una explicación para que no se haya detectado en los estudios fisiológicos es que podría ser cuantitativamente de menor importancia.

Integrando las anteriores vías de flujo iónico tenemos que la corriente generada, principalmente a nivel de la EV, *fluye continuamente* hacia la endolinfa, desde donde se distribuye hacia la perilinfa a través de dos vías (44, 40). La primera, de menor tamaño, atraviesa la membrana de Reissner y regresa a la EV a través del ligamento espiral (44). La segunda vía incluye el ingreso del potasio hacia el interior de las células



**Figura 13.** Representación esquemática del mecanismo de reciclaje de potasio: la vía medial, hacia el modiollo, la liberación del iones de las Células Ciliadas Internas (CCI), se difunden medialmente a través de las Células Borde (CB), Células del Surco Interno (CSI) y las Células Interdentes Laterales (CIL) en la superficie interna de la membrana tectoria a través de los Fibroscitos Estrellados (FE) a los capilares o a las Células Interdentes Centrales (CIC) y la escala media. El potasio es bombeado de la escala vestibular a las Células Supralimbales (CSL) liberándose a Fibroscitos ligeros (FL) y Células Interdentes Mediales (CIM) para retornar a la escala media.

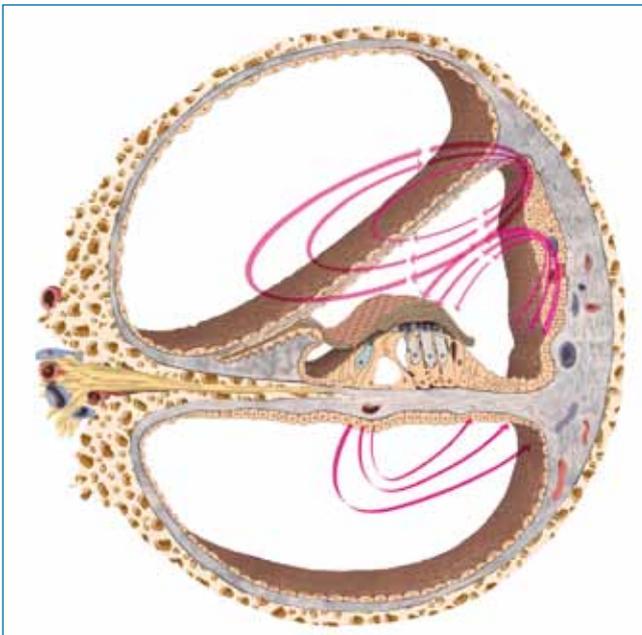
ciliadas a través del sistema de estereocilias, durante el proceso de transducción mecano-eléctrica, y su posterior salida hacia el espacio extracelular a través de la membrana basolateral (44). Desde el espacio extracelular del órgano de Cortí, el potasio regresa a la EV principalmente mediante el sistema de reciclaje dependiente de las uniones brecha a través de las vías lateral y medial (9, 33, 6), o través de la vía de la escala timpánica, en menor cuantía (44). Una vez en la EV o las células interdentes los iones potasio están listos para ser secretados a la endolinfa y continuar el proceso (44), es así como la corriente silenciosa permite el funcionamiento de las células ciliadas, durante la estimulación acústica, y a su vez éstas modulan dicha corriente por los cambios en la resistencia asociados con la apertura/cierre de sus canales de transducción (40).

La apertura/cierre de estos canales conduce a una disminución/incremento de la resistencia neta de la barrera endolinfa-perilinfia, causando fluctuaciones del potencial endococlear durante la estimulación acústica (40).

### 3.4 Secreción de endolinfa y potencial endococlear: funciones de la estra vascular

Aunque con anterioridad se pensaba que la endolinfa era un ultrafiltrado del plasma que fluía a través del laberinto membranoso y era absorbido a nivel del saco endolinfático, actualmente se cree que además del flujo longitudinal la composición electroquímica es mantenida localmente por un flujo radial de electrolitos, y quizá este último mecanismo sea de mayor importancia (2, 15-42). **Figura 14.**

La composición de la endolinfa es similar al líquido intracelular y es mantenida por la secreción activa de la estra vascular (EV) y las células oscuras del laberinto vestibular (2).



**Figura 14.** Esquema representativo del flujo radial de potasio, generado por la estra vascular, siendo esta, la principal responsable de la producción y mantenimiento del potencial endococlear y la alta concentración endolinfática de potasio.

A nivel de la cóclea hay dos sitios en los cuales se encuentran los sistemas enzimáticos y organelos celulares necesarios para mantener la composición electroquímica de la endolinfa y así el mantenimiento del potencial endococlear (13, 19, 35, 37, 40). Estos son la EV y el limbo espiral, sin embargo es la EV la estructura que hace el aporte de mayor magnitud (13, 19, 40).

La EV tapiza la pared lateral del conducto coclear y es la principal responsable de la producción y mantenimiento del potencial endococlear y la alta concentración endolinfática de potasio (6). La EV está formada por una rica red capilar y un recubrimiento epitelial formado por tres tipos de células: las células marginales, las células intermedias y las células basales (6).

La función de la EV se entiende mejor al percatarse que la generación del potencial endococlear y el gradiente electroquímico de potasio evitan la necesidad de bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en la membrana basolateral de las células ciliadas (19). Por lo anterior la demanda de flujo sanguíneo al órgano de Corti es baja, con dos ventajas adicionales que incrementan la sensibilidad del sistema (19).

#### 3.4.1 Las células marginales y la secreción de potasio

Las células marginales están hacia la luz del conducto coclear y están bañadas por su endolinfa (6). Al igual que las células oscuras, sus equivalentes morfológicos y funcionales en el sistema vestibular, están involucradas primordialmente con el transporte del potasio (6). En cócleas humanas la superficie apical de estas células están densamente pobladas de microvellosidades, especialización estructural asociada con una función secretora (38).

Su membrana basolateral está considerablemente plegada y rodea numerosas mitocondrias ricas en la enzima  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, que transporta potasio al interior de la célula intercambiándolo por sodio (6, 35). Los extensos pliegues de células adyacentes se interdigitan entre sí, tanto de células marginales como de intermedias y basales, proveyendo una mayor superficie de intercambio (18), aumentando la eficiencia del sistema (6). En esta membrana celular también existe un cotransportador de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ , que transporta los tres iones hacia la célula en una forma electroneutral:  $1\text{Na}^+ - 1\text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  (6, 35). La captación de sodio permite que éste ión esté disponible para la actividad de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, por lo cual el cotransportador termina finalmente incrementando la concentración de potasio intracelular (6). Los iones cloro acompañantes se cree que son reciclados por canales de cloro basolaterales, ayudando a preservar la alta concentración de potasio en la endolinfa (35).

Este cotransportador es el blanco farmacológico de los diuréticos de asa, que al inhibir el transporte iónico incrementan su concentración en el espacio extracelular que conlleva a edema de la EV (6). La membrana apical de las células marginales, y de las células oscuras, contiene un canal de potasio que permite el paso de este ión desde el compartimiento intracelular hacia el espacio endolinfático, proceso que se

realiza a favor de un gradiente de concentración (6, 35). Este canal está formado por dos subunidades: una subunidad reguladora, la proteína QE1; y una subunidad que forma el canal propiamente dicho, la KCNQ1 (6). Mutaciones en el gen de la KCNQ1 bloquean la secreción endolinfática conduciendo en la cóclea a colapso de la membrana de Reissner y sordera, y en el sistema vestibular a colapso del laberinto membranoso y disfunción vestibular (6).

A nivel medial, aunque aún en estudio, puede existir otro sistema de secreción de potasio, de menor magnitud, constituido por el sistema de células interdentes, que obtienen el potasio fruto de la vía medial del reciclaje del potasio (35, 37). Este sistema de secreción también se basa en el sistema de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa basolateral y canales apicales de potasio (37).

Dado que aunque las células oscuras realizan un intercambio iónico similar a nivel del sistema vestibular, no se presenta en éste una diferencia de potencial como ocurre con el potencial endococlear (6). Por ello se cree que en la generación del potencial endococlear se involucran otros fenómenos aparte del mantenimiento de la concentración de potasio en la endolinfa, quizás las células intermedias y/o basales jueguen algún rol en ese proceso (6).

#### 3.4.2 Las células intermedias

Las células intermedias son melanocitos, están completamente embebidos en el espesor de la EV y se interdigitan, por sus amplios procesos, con los otros dos tipos de células (6). Contienen una variedad de enzimas que posibilitan la obtención de energía de una variedad de sustratos alternativos, y de enzimas que permiten el metabolismo de los desechos del metabolismo oxidativo (6). Estas células también parecen estar implicadas en la generación y mantenimiento del potencial endococlear, sin embargo el mecanismo por el cual participarían no es conocido (6).

#### 3.4.3 Las células basales y el potencial endococlear

Las células basales separan la EV del ligamento espiral, son células aplanadas y elongadas dispuestas en una a tres capas (6). Estas células están en estrecho contacto entre si por medio de uniones estrechas y uniones brecha (6-19). Durante el desarrollo embriológico la formación de estas uniones coincide con la aparición del potencial endococlear (6). Además de las uniones estrechas, grandes cantidades de uniones brecha existen entre las células basales, entre células basales e intermedias y entre las células basales y fibrositos del ligamento espiral (6). Dado que las uniones brecha permiten la comunicación directa célula a célula, el acople de las células basales con los fibrositos provee una ruta para el acceso de iones a la EV desde el ligamento espiral, evitando el aislamiento impuesto por las uniones estrechas (6). De esta forma, las células basales son un elemento central de este sincitium funcional, implicado el mecanismo de reciclaje del potasio (6). Las células marginales están excluidas de

este sincitium, y así separadas funcionalmente entre sí y del sistema de células basales/intermedias/fibrositos (6).

Los fibrositos del ligamento espiral también poseen el sistema de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, de forma que podrían captar potasio de la perilinfa y dirigirlo, a través de las uniones brecha, hacia el espacio extracelular que rodea las células marginales vía las células basales e intermedias (6). A la luz del conocimiento actual, parece ser que los mecanismos de adhesión intercelular a nivel del órgano de Corti, ligamento espiral y EV son fundamentales para el establecimiento y mantenimiento del potencial endococlear: las uniones brecha permiten el flujo de potasio y la generación de un gradiente electroquímico, que es mantenido gracias al aislamiento eléctrico que proveen las uniones estrechas (6).

#### 3.4.4 Conducto y saco endolinfáticos y la reabsorción de endolinfa

El conducto endolinfático (CE) y el saco endolinfático (SE), son componentes no sensoriales del laberinto membranoso, tradicionalmente éste sistema se ha relacionado con la reabsorción de endolinfa, aunque como ya se mencionó la composición electrolítica se mantiene principalmente por un mecanismo de flujo radial a nivel del conducto coclear; quizá el SE regule solo el volumen total de endolinfa (13). El CE se forma por la unión de los conductos utricular (utrículo-endolinfático) y sacular (sáculo-endolinfático), viaja a través del acueducto vestibular y termina en una dilatación sacular: el SE (25). El SE se encuentra en el espacio epidural de la fosa posterior, posterior e inferior al meato auditivo interno (25).

Tradicionalmente se ha descrito al CE como una estructura larga tubular que termina en una pequeña dilatación en forma de bolsa, el SE. Sin embargo en años recientes, basado en estudios histológicos y reconstrucciones asistidas por computador, el sistema del CE-SE ha mostrado ser más complejo (25). El CE es un pequeño conducto de 2mm de largo, mientras que el SE es una estructura de mucho mayor tamaño, con una compleja interconexión de túbulos, cisternas y criptas (25). La morfología del SE ha sido descrita como ahusada, en forma de remo, en forma de aspa, y aún en forma de árbol de navidad; su tamaño es altamente variable y sus márgenes bastante irregulares (25).

La unión de los conductos utricular y sacular origina una pequeña dilatación, el *seno endolinfático*, a partir del cual sale el CE. El seno endolinfático se encuentra en una pequeña fosa en la superficie posteromedial del vestíbulo, luego ingresa al acueducto vestibular como CE, se dirige levemente hacia arriba y se arquea para estrecharse y formar un istmo que se corresponde con el istmo del acueducto vestibular (25). Distal al istmo del CE comienza el SE, el cual se amplía considerablemente en sentido transversal pero solo levemente en sentido sagital (25). La porción proximal del SE, porción intrapetrosa (intraósea), se encuentra en el acueducto vestibular y está cubierto posteriormente por una delgada lámina ósea, *el opérculo* (25). La porción distal del SE, porción extraósea, se aloja en una fóvea en la cara pos-

terior del peñasco del temporal y mide de 5 a 7mm x 10 a 15mm. La porción distal del SE se sobrelapa con el seno sigmoide hasta en un 40% de los casos (25).

En los fetos y lactantes hasta de un año de edad el SE consiste en un lumen único, a partir de esta edad se desarrollan amplias ramificaciones, de forma que hacia los 4 años es una estructura altamente compleja, con túbulos orientados longitudinalmente (25). Estos túbulos son más complejos en las porciones proximal y media, y más confluentes distalmente (25). La porción media del SE llamada anteriormente *pars rugosa*, es ahora llamada *pars canalicular* (porción tubular), nombre que describe mejor su morfología (25).

Las células epiteliales del SE y CE son planas, cuboidales o cilíndricas; rodeadas por un tejido conectivo laxo que se condensa en la porción distal para fusionarse con la duramadre (25). El SE y CE contienen sólo pequeñas cantidades de endolinfa y no están rodeados por un espacio perilinfático, ya que el estroma que los rodea ocupa completamente el laberinto óseo (25).

Actualmente se considera que el sistema del CE y SE tiene funciones de reabsorción, secreción, fagocítica e inmunológica (25).

#### 3.4.5 La membrana de Reissner: la homeostasis del sodio endococlear

La membrana de Reissner es otro componente mayor de la barrera endolinfa-perilinfática (32, 43, 48), esta separa la escala vestibular de la escala timpánica en dos compartimientos que difieren dramáticamente en su composición iónica (34, 34: 48). Es una membrana de dos capas celulares separadas por una lámina basal (32), la capa que mira hacia la escala media es una capa delgada, de 2µm, de células cuboidales mesoteliales (células endolinfáticas); la capa que mira hacia la escala

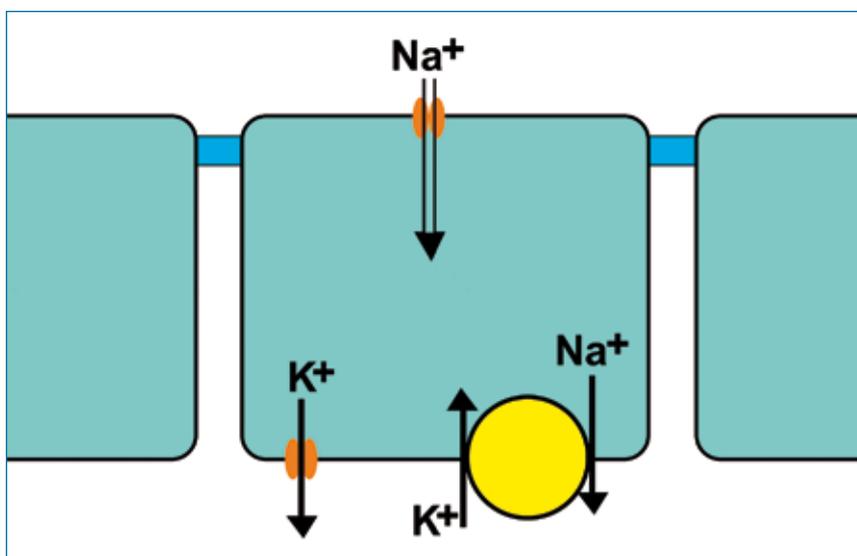
vestibular es aún más delgada, 1µm, y está formada por células elongadas mesenquimales (células perilinfáticas) (40, 48). Entre las células endolinfáticas hay uniones estrechas y son las que realmente aíslan la perilinfa de la endolinfa, las células mesenquimales por su parte forman una capa discontinua que no ofrece asilamiento hidroelectrolítico (32, 48). En cócleas humanas se ha encontrado que las células mesoteliales presentan abundantes microvellosidades (38).

Aunque históricamente se le ha dado poca relevancia a su papel fisiológico, en los últimos años se le ha atribuido una función en la homeostasis de los líquidos cocleares (43, 48). Como se mencionó anteriormente hay un pequeño flujo de corriente a través de esta membrana, que hace parte de la corriente silenciosa, y representa < 10% de esta última (44, 40). En un estudio en el cual se intentó caracterizar el ión que generaba esta corriente se encontró que probablemente es el sodio, y que esta membrana podría estar implicada en el mantenimiento de las bajas concentraciones de sodio endolinfático (43, 48). El ión sodio ingresaría por un canal apical en las células endolinfáticas a favor de un gradiente electroquímico, para ser luego removido del espacio intracelular por la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa de la membrana basolateral (43). El potasio que ingresa a la célula durante el intercambio con el sodio sale posteriormente de ella por canales de potasio basolaterales (43). Este es el mismo sistema de funcionamiento que el de otros epitelios que absorben sodio como los encontrados a nivel renal (43, 48).

**Figura 15.**

#### 3.5 Sintonización de la frecuencia en la vía auditiva

Los sonidos de la naturaleza contienen muchos componentes frecuenciales y el sistema auditivo evolucionó de forma tal que puede extraer selectivamente dicha información espec-



**Figura 15.** Modelo de transporte celular de la membrana de Reissner por medio del Canal de  $\text{Na}^+$  en la membrana apical, el Canal de  $\text{K}^+$  activado por voltaje y la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa en la membrana basolateral. (Modificado de Lee, J. H., & Marcus, D. C. (2003). Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. *Neuroscience*, 119(1), 3-8.)

tral, tal tonotopiedad se observa a todo lo largo de la vía auditiva (2, 12, 17).

A nivel de la cóclea, tal selectividad frecuencial recae en su arquitectura y en el mecanismo de amplificación mecánico (2, 41), a una frecuencia característica un segmento en particular de la membrana basilar, y del órgano de Corti, requieren una mínima intensidad, del orden de 0 dB, para provocar una respuesta: su *frecuencia de resonancia* o *frecuencia característica* (2,13,17, 41). Este segmento del órgano de Corti puede ser estimulado por frecuencias diferentes a la que se encuentra sintonizado, pero la intensidad del estímulo que se requiere es mucho mayor (2,13).

La sintonización de frecuencias inicia con la arquitectura de la membrana basilar, un mecanismo pasivo. Una vez la onda sonora es transmitida a la endolinfa de la escala coclear, se produce la vibración de la membrana basilar y las estructuras suprayacentes. (49, 50) Se puede imaginar a la membrana basilar como una estructura sobre la cual se propagan las ondas hidráulicas, como lo hacen las ondas generadas al arrojar una piedra a un pozo de agua (2). Dado que el grado de rigidez y la masa de la membrana basilar cambian gradualmente entre la base y el ápex coclear, sitios específicos de ella presentan una máxima vibración en respuesta a una banda frecuencial estrecha (2, 41).

También se puede atribuir parte de efecto del resonador pasivo a la arquitectura de las estereocilias, con una rigidez que está inversamente relacionada con su longitud, y una masa directamente relacionada con su longitud, de esta forma tenemos que la rigidez disminuye y la masa aumenta a medida que la estereocilia es más larga. Como la frecuencia de resonancia de las estereocilias esta directamente relacionada con su rigidez e inversamente relacionada con su masa, cuanto más larga sea la estereocilia, menor es su frecuencia de resonancia (2, 13). Es por ello que tanto la longitud celular como la de las estereocilias aumentan sistemáticamente desde la base hacia el ápex, en humanos la longitud de una estereocilia hacia la base es de unos 2,5  $\mu\text{m}$ , mientras que hacia el ápex llegan a 7  $\mu\text{m}$  (2,13,17). Además para un lugar dado de la membrana basilar la longitud de las estereocilias de las CCE se incrementa progresivamente desde la fila más interna a la más externa (17). En contraste, las CCI no presentan cambios importantes ni en la longitud celular ni en la de sus estereocilias a lo largo de la membrana basilar (17).

Además del anterior mecanismo, las características del receptor también son responsables de la tonotopiedad: mecanismo activo.(51, 52) Las CCE se encuentran organizadas de una manera específica en el órgano de Corti, con aquellas que responden a frecuencias altas dispuestas en la vuelta basal de la cóclea y aquellas que responden a frecuencias bajas en el ápex coclear (1, 17, 41,51,52). Esta organización tonotópica se corresponde con una disposición diferencial de los penachos de estereocilias y de los canales iónicos en la membrana basolateral, especialmente canales de calcio sensibles a voltaje y canales potasio activados por calcio (53), mecanismo que podría explicar parte de la tonotopiedad coclear, para frecuencias de hasta 1000 Hz (1, 12, 14, 15). Esta variación

sistemática célula a célula está bien documentada en la cóclea de las aves, en donde las células ciliadas tienen diferente morfología, patrón de innervación, número y tipo de canales iónicos; lo cual implica que cada célula ciliada tiene un fenotipo y comportamiento funcional diferente (1, 14, 17,51,52).

## REFERENCIAS

- Hudspeth AJ. How hearing happens. *Neuron*. 1997;19(5): 947-950.
- Gillespie PG, Corey DP. Myosin and adaptation by hair cells. *Neuron*. 1997;19(5):955-958.
- Spector AA, Popel AS, Eatock RA, Brownell WE. Mechanosensitive channels in the lateral wall can enhance the cochlear outer hair cell frequency response. *Ann Biomed Eng*. 2005;33(8):991-1002.
- Guinan JJ Jr. How are inner hair cells stimulated? Evidence for multiple mechanical drives. *Hear Res*. 2012;292(1):35-50.
- Guinan JJ Jr. New Insights into Cochlear Amplification. *Biophys J*. 2013;105(4):839-840.
- Forge A, Wright T. The molecular architecture of the inner ear. *Br Med Bull*.2002;63(1):5-24.
- Robertson NG, Morton, CC. Beginning of a molecular era in hearing and deafness. *Clin Genet*. 1999;57(s1):39-49.
- Carmody RF. The temporal bone. En: Zimmerman RA, Gibby WA, Carmody RF, editores. *Neuroimaging*. New York: Springer; 2000. 1159-1194.
- Ashmore JF. The GL Brown Prize Lecture. The cellular machinery of the cochlea. *Exp Physiol*. 1994;79(2):113-134.
- Fukazawa T, Ishida K, Murai Y. A micromechanical model of the cochlea with radial movement of the tectorial membrane. *Hear Res*. 1999;137(1):59-67.
- Ashmore JF, Mammano F. Can you still see the cochlea for the molecules?. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11(4):449-454.
- Brownell WE. Outer hair cell electromotility and otoacoustic emissions. *Ear Hear*.1990;11(2):82.
- Dallos P, He DZ, Lin X, Sziklai I, Mehta S, Evans BN. Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *J Neurosci*. 1997;17(6):2212-2226.
- Liao Z, Popel AS, Brownell WE, Spector AA. High-frequency force generation in the constrained cochlear outer hair cell: a model study. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2005;6(4):378-389.
- Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Schrott-Fischer A, Rask-Andersen H. High resolution scanning electron microscopy of the human organ of Corti: A study using freshly fixed surgical specimens. *Hear Res*. 2005;199(1):40-56.
- Jaramillo F. Signal transduction in hair cells and its regulation by calcium. *Neuron*. 1995;15(6):1227-1230.
- Mountain DC, Cody AR. Multiple modes of inner hair cell stimulation. *Hear Res*. 1999;132(1):1-14.
- Brownell WE, Spector AA, Raphael RM, Popel AS. Micro- and nanomechanics of the cochlear outer hair cell. *Annu Rev Biomed Eng*. 2001;3:169-194.
- Oghalai JS, Holt JR, Nakagawa T, Jung TM, Coker NJ, Jenkins HA, et al. Ionic currents and electromotility in inner ear hair cells from humans. *J Neurophysiol*. 1998;79(4):2235-2239.
- Santos-Sacchi J, Shen W, Zheng J, Dallos P. Effects of membrane potential and tension on prestin, the outer hair cell lateral membrane motor protein. *J Physiol*. 2001;531(3):661-666.

21. Wang J, Powers NL, Hofstetter P, Trautwein P, Ding D, Salvi R. Effects of selective inner hair cell loss on auditory nerve fiber threshold, tuning and spontaneous and driven discharge rate. *Hear Res.* 1997;107(1):67-82.
22. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature.* 2000;405(6783):149-155.
23. Chertoff ME, Brownell WE. Characterization of cochlear outer hair cell turgor. *Am J Physiol.* 1994;266(2):C467-C479.
24. Cho A. What's shakin' in the ear?. *Science.* 2000;288(5473):1954-1955.
25. Lo WW, Daniels DL, Chakeres DW, Linthicum FH Jr, Ulmer JL, Mark LP, Swartz JD. The endolymphatic duct and sac. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18(5):881-7.
26. Jaramillo F, Wiesenfeld K. Mechanoelectrical transduction assisted by Brownian motion: a role for noise in the auditory system. *Nat Neurosci.* 1998;1(5):384-388.
27. Ahmed ZM, Riazuddin S, Bernstein SL, Ahmed Z, Khan S, Griffith AJ. Mutations of the protocadherin gene PCDH15 cause Usher syndrome type 1F. *Am J Hum Genet.* 2001;69(1):25-34.
28. Di Palma F, Holme RH, Bryda EC, Belyantseva IA, Pellegrino R, Kachar B, Noben-Trauth K. Mutations in *Cdh23*, encoding a new type of cadherin, cause stereocilia disorganization in waltzer, the mouse model for Usher syndrome type 1D. *Nat Genet.* 2001;27(1):103-107.
29. Goutman JD, Elgoyhen AB, Gómez-Casati ME. Cochlear hair cells: The sound-sensing machines. *FEBS Lett.* 2015;589(22):3354-3361.
30. Pan B, Holt JR. The molecules of sensory transduction in hair cell. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;34:165-71.
31. Ahmed ZM, Goodyear R, Riazuddin S, Lagziel A, Legan PK, Behra M, et al. The tip-link antigen, a protein associated with the transduction complex of sensory hair cells, is protocadherin-15. *J Neurosci.* 2006;26(26):7022-7034.
32. Zhao B, Müller U. The elusive mechanotransduction machinery of hair cells. *Curr Opin Neurobiol.* 2015;34:172-179.
33. Glueckert R, Pfaller K, Kinnefors A, Rask-Andersen H, Schrott-Fischer A. Ultrastructure of the normal human organ of Corti. New anatomical findings in surgical specimens. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(5):534-539.
34. Oghalai JS, Tran TD, Raphael RM, Nakagawa T, Brownell WE. (1999). Transverse and lateral mobility in outer hair cell lateral wall membranes. *Hear Res.* 1999;135(1):19-28.
35. Oghalai JS, Patel AA, Nakagawa T, Brownell WE. Fluorescence-imaged microdeformation of the outer hair cell lateral wall. *J Neurosci.* 1998;18(1):48-58.
36. Lue AJ, Brownell WE. Salicylate induced changes in outer hair cell lateral wall stiffness. *Hear Res.* 1999;135(1):163-168.
37. Marcotti W, Johnson SL, Holley MC, Kros CJ. Developmental changes in the expression of potassium currents of embryonic, neonatal and mature mouse inner hair cells. *J Physiol.* 2003;548(2):383-400.
38. He DZ, Dallos P. Somatic stiffness of cochlear outer hair cells is voltage-dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(14):8223-8228.
39. Dong W, Olson ES. Detection of cochlear amplification and its activation. *Biophys J.* 2013;105(4):1067-1078.
40. Zidanic M, Brownell WE. Fine structure of the intracochlear potential field. II. Tone-evoked waveforms and cochlear microphonics. *J Neurophysiol.* 1992;67(1):108-124.
41. Weber PC, Cunningham CD, Schulte BA. Potassium recycling pathways in the human cochlea. *Laryngoscope.* 2001;111(7):1156-1165.
42. Liang F, Niedzielski A, Schulte BA, Spicer SS, Hazen-Marti DJ, Shen Z. A voltage-and Ca<sup>2+</sup>-dependent big conductance K channel in cochlear spiral ligament fibrocytes. *Pflügers Arch.* 2003;445(6):683-692.
43. Lee JH, Marcus DC. Endolymphatic sodium homeostasis by Reissner's membrane. *Neurosci.* 2003;119(1):3-8.
44. Zidanic M, Brownell WE. Fine structure of the intracochlear potential field. I. The silent current. *Biophys J.* 1990;57(6):1253.
45. Spicer SS, Schulte BA. Spiral ligament pathology in quiet-aged gerbils. *Hear Res.* 2002;172(1):172-185.
46. Spicer SS, Schulte BA. Evidence for a medial K<sup>+</sup> recycling pathway from inner hair cells. *Hear Res.* 1998;118(1):1-12.
47. Spiess AC, Lang H, Schulte BA, Spicer SS, Schmiedt RA. Effects of gap junction uncoupling in the gerbil cochlea. *Laryngoscope.* 2002;112(9):1635-1641.
48. Yeh TH, Herman P, Tsai MC, Tran Ba Huy P, Van Den Abbeele T. A cationic nonselective stretch-activated channel in the Reissner's membrane of the guinea pig cochlea. *Am J Physiol.* 1998;274(3):C566-C576.
49. Swartz JD, Daniels DL, Harnsberger HR, Ulmer JL, Shaffer KA, Mark LP. Hearing, II: the retrocochlear auditory pathway. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(8):1479-1481.
50. Ashmore J, Gale J. The cochlea. *Curr Biol.* 2000;10(9):R325-R327.
51. Lane JJ, Witte RJ, Henson OW, Driscoll CL, Camp J, Robb RA. Imaging microscopy of the middle and inner ear: Part II: MR microscopy. *Clin Anat.* 2005;18(6):409-415.
52. Lane JJ, Witte RJ, Driscoll CL, Camp JJ, Robb RA. Imaging microscopy of the middle and inner ear: Part I: CT microscopy. *Clin Anat.* 2004;17(8):607-612.
53. Ramanathan K, Michael TH, Jiang GJ, Hiel H, Fuchs PA. A molecular mechanism for electrical tuning of cochlear hair cells. *Science.* 1999;283(5399):215-217.