

## Potenciales evocados auditivos del tallo cerebral en monos rhesus (*Macaca mulatta*) en diferentes etapas fisiológicas en condiciones de cautiverio

Brainstem's auditory evoked potentials in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) in different physiologic stages under captivity

A Ibáñez-Contreras<sup>a,b\*</sup>, A Durand-Rivera<sup>c</sup>, B Hernández-Godínez<sup>a,b</sup>, S Reyes-Pantoja<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Primates no Humanos del Centro de Investigación Proyecto CAMINA A.C., Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>BIOINVERT®, Unidad de Experimentación Animal, Edo. México, México.

<sup>c</sup>Laboratorio de Neuroprotección del Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México.

### SUMMARY

In the phylogenetic scale, audition plays a very important role in the development of elaborated behaviors. The aim of this study was to evaluate the auditive response in the *Macaca mulatta* species at different physiologic stages, through brainstem's auditory evoked potentials (BAEP). 30 non-human primates *Macaca mulatta* were allotted into two groups of 15 males and 15 females distributed in five age-dependant groups of 2 males and 2 females as follows: Group 1 (0,1-3,1 year old); Group 2 (3,2-6,1 year old); Group 3 (6,2-9,1 year old); Group 4 (9,2-12,1 year old) and Group 5 (12,2-27,1 years and older). The BAEP were obtained by the stimulation of the ear with rarefaction "clicks" of 50 dB of intensity. The cerebral electric activity was picked up by gold disc electrodes, placed in the Cz (+), A1, A2 (-) and Fz derivations as land, according to the 10/20 international system. Four waves were detected in the five evaluated groups. Since no significant differences were found in the ANOVAs by separated afferences, an ANOVA of united afferences was done. It was observed that groups 1 and 5 provided significant differences in all evaluated waves, showing the extended latencies in relation to other groups. It was concluded that BAEP made it possible to identify changes that are generated from the development, maturation and aging in rhesus monkeys.

*Palabras clave:* generadores neurales auditivos, latencias, potenciales evocados auditivos de tallo cerebral.

*Key words:* *Macaca mulatta*, auditory neural generators, auditive response, brainstems auditory evoked potentials.

### INTRODUCCIÓN

Estudios relacionados con la audición en animales han sido empleados con diferentes enfoques, en los cuales se han utilizado los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC), determinando la funcionalidad auditiva, detección de hipoacusias neonatales por factores adversos al nacimiento, neuropatía auditiva, patologías retrococleares (Church y Shucard 1986, Doyle y Webster 1991, McFadden y col 1999, Laughlin y col 1999, Torre y Fowler 2000, Fowler y col 2002, Malmierca 2003, Kretzmer y col 2004, Henry 2004, Torre y col 2004, Harland y col 2006, Fowler y col 2010), así como en múltiples experimentos con animales de laboratorio en la valoración del funcionamiento de implantes auditivos, restricción calórica, etc. (Kraus y col 1985, McFadden y col 1999, Fowler y col 2002, Malmierca 2003, Henry 2004, Fowler y col 2010). Los PEATC se caracterizan por al menos cuatro ondas positivas permanentes en animales y cinco en los humanos, dichas ondas reflejan la actividad eléctrica de núcleos específicos localizados en el tallo cerebral (Laughlin y col 1999, Recanzone 2000).

Los primates no humanos (PNH) son un excelente modelo para el estudio de los mecanismos neurales fundamentales en la función auditiva (Torre y col 2000, Populin 2006, Fowler y col 2010), esto es, por la posición que ocupan en el árbol evolutivo, siendo la especie animal más similar filogenéticamente al humano (Wilson y Sarich 1969, Groves 2001, Fowler y col 2010). Dentro del orden de los primates la especie más utilizada en la investigación biomédica son los monos rhesus (*Macaca mulatta*) (Segal 1989, Schapiro 1996, Rowe 1996, Jones 1999, Kemnitz y col 2000, Groves 2001, Isa 2009). Se estima que el tiempo de vida de estos organismos es de aproximadamente 30 años en condiciones de cautiverio (Rowe 1996, Ankel-Simons 2000), lo que facilita y complementa los estudios de tipo longitudinal, para el conocimiento de procesos tales como desarrollo, maduración y envejecimiento de la vía auditiva. En lo referente a la utilización de los PNH en el estudio de la función auditiva se ha empleado a los monos rhesus para el estudio del funcionamiento de distintas partes anatómicas específicas de la corteza auditiva, así como en la evaluación de la audición a partir de la restricción calórica y solo algunos autores detallan los procesos de maduración de la vía auditiva en esta especie (Doyle y Rood 1979, Doyle y Webster 1991, Laughlin y col 1999, Torre y Fowler 2000, Torre y col 2000, Torre y col 2004, Fowler y col 2010), por lo que

Aceptado: 24.03.2011.

\* Av. Tlalpan #4430, Col. Toriello Guerra, C.P. 14080 México, D.F., México; ibanez.alejandra@hotmail.com, jany2104@hotmail.com

el objetivo de este trabajo es evaluar la respuesta de la vía auditiva en la especie *Macaca mulatta*, en diferentes etapas fisiológicas desde neonatos hasta adultos mayores a través de los PEATC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se realizó de acuerdo a la NOM-062-ZOO-1999, así como la Normatividad internacional del Código Zoosanitario Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y fue aprobada por el Comité Interno de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) y por las comisiones de Ética e Investigación del Centro de Investigación Proyecto CAMINA, A.C.

Los sujetos de estudio fueron PNH de la especie *Macaca mulatta*, alojados en condiciones de cautiverio en el *Centro de Investigación Proyecto CAMINA para Curar la Parálisis A.C. en México D.F. C.P. 1405*. La unidad de PNH del Centro de Investigación Proyecto CAMINA A.C. está dada de alta y registrada con el número DGVS-PIMVS-CR-IN-1014-D.F./08 ante la SEMARNAT (Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales). La colonia de PNH consiste en 68 individuos alojados en condiciones grupales de alojamiento, en donde existen 34 hembras y 24 machos de diferentes edades (entre 0 a 27 años de edad, de los cuales se lleva un registro desde el nacimiento). Las instalaciones en donde se alojan a los PNH se encuentran divididas en cuatro áreas, cada área conforma un grupo social independiente de animales con el objetivo de promover su bienestar. Dentro de cada área se encuentran bebederos automáticos, los depósitos de alimento se encuentran colocados por fuera de las paredes de cada área para evitar el contacto del alimento con heces y orina. Fueron alimentados, con base en el 4% de su peso corporal, con alimento Monkey chow Purina 5045® (25% proteína) dos veces al día y agua *ad libitum*.

En este estudio se utilizaron 30 PNH de la especie *Macaca mulatta*. Ya que las latencias absolutas de los PEATC se afectan significativamente por el sexo y la edad de los sujetos (Lille y col 1991, Don y col 1993, McFadden y col 1999, López-Escámez y col 1999, Stuart y col 2001, Yadav y col 2002, Henry 2004, Hultcrantz y col 2006), en este estudio los PNH fueron divididos de acuerdo al sexo en 15 machos y 15 hembras. Cada grupo estuvo constituido por 3 machos y 3 hembras: Grupo 1 (Infantiles A 0,1-3,1 años); Grupo 2 (Infantiles B 3,2-6,1 años); Grupo 3 (Juveniles 6,2-9,1 años); Grupo 4 (Adultos 9,2-12,1 años) y Grupo 5 (Adultos mayores 12,2-27,1 años) (Ibáñez- Contreras y col 2010).

De acuerdo con Barajas (1985) y Rosete (1996), los PEATC no se ven afectados por los estados de vigilia, sueño o sedación, por lo que en nuestro estudio los animales fueron sedados con Tiletamina- Zolacepam (Zoletil®) en una dosis de 4 mg/kg, por vía intramuscular (Booker y col 1982, Galván-Montaño y col 2010). Los PEATC se realizaron en el Laboratorio de Neuroprotección del Instituto Nacional

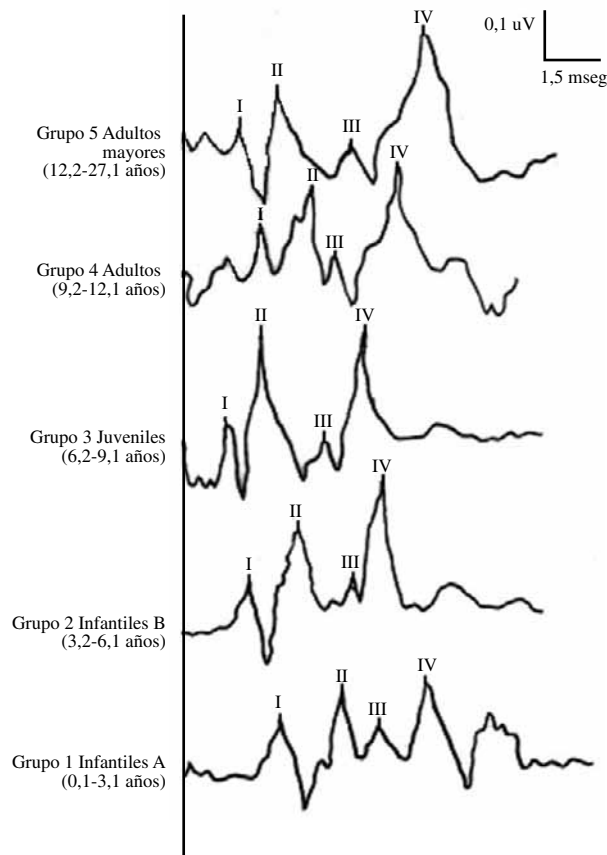
de Rehabilitación (INR). Se utilizó una computadora para potenciales marca Viasis Healthcare Niccolet®, a la cual se le programaron los filtros pasabanda que permitieron el paso de frecuencias entre 100 y 3000 Hz, con una sensibilidad de 10  $\mu$ V, promediando 2000 estímulos. La estimulación de los oídos fue con “clicks” o chasquidos de rarefacción (polaridad negativa) a 50 dB de intensidad (Elías 1996), con una duración de 0,1 msec; dichos “clicks” fueron liberados a través de los audífonos que forman parte del equipo. El oído contralateral fue enmascarado con ruido blanco a 20 dB debajo de la intensidad explorada, el cual en cualquier prueba audiométrica y sobre todo en los PEATC es utilizado el fenómeno de respuesta producido por el entrecruzamiento de la vía auditiva (Barajas 1985, Chiappa 1997). La señal proveniente de los electrodos se mantuvo por debajo de los 5 k $\Omega$  y la respuesta se replicó por lo menos una vez para asegurar la reproducibilidad de los eventos. Los animales fueron rasurados y se limpió el área con agua y jabón neutro para reducir la impedancia. La actividad eléctrica cerebral se recogió por medio de electrodos de disco colocados en A1 y A2 (-) y el vértice del cráneo Cz (+), y finalmente Fp (fronto polar) como tierra, según el sistema 10/20 internacional (Poblano 2003). En este trabajo solo se evaluaron las latencias de acuerdo a lo descrito por Chiappa (1997 y Durand-Rivera y col (2004) que mencionan que las latencias son los indicadores de la maduración de la vía auditiva. Estas representan el tiempo en que se genera la respuesta del estímulo de las asambleas neuronales que conforman la vía auditiva, evaluado en msec.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo por medio del programa SPSS versión 17.0 para Windows. Se obtuvieron medidas de tendencia central, medias y desviación estándar en todos los grupos de edad en las diferentes ondas. Se realizó estadística paramétrica (comparación de medias) utilizando la prueba “t” de student para cotejar la respuesta de las ondas I, II, III, y IV entre los individuos de un mismo grupo. Posteriormente con la misma prueba se compararon ambas aferencias (derecha-izquierda). Finalmente se contrastaron los grupos de edad a partir de la prueba de ANOVA de un factor utilizando los test post-hoc Tukey y T3 de Dunnet, dichos post-hoc fueron distinguidos por la prueba de homogeneidad de varianzas.

## RESULTADOS

Se observaron cuatro ondas constantes y definidas en todos los grupos de edad, tanto en machos como en hembras. Las figuras 1 y 2 muestran la morfología de las cuatro ondas obtenidas a 50 dB en los diferentes grupos de edad evaluados. Estas ondas corresponden a las siguientes asambleas neuronales; la Onda I en monos equivale a las Ondas I y II en el humano referente al nervio auditivo y a los núcleos cocleares, la Onda II en

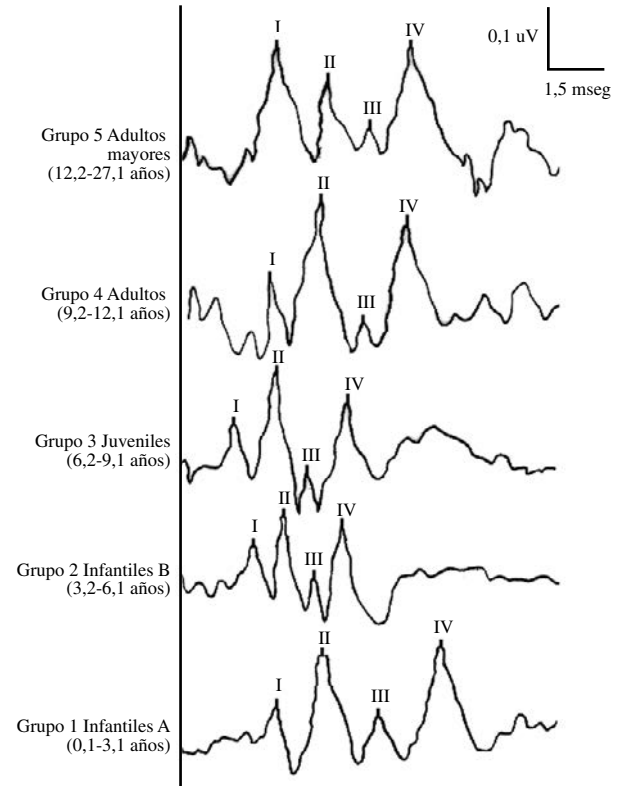


**Figura 1.** Morfología de las ondas obtenidas a partir de los PEATC en machos a 50 dB.

Morphology of the waves obtained from the BAEP in males at 50 dB.

monos se relaciona a la Onda III en humanos expresando la actividad del complejo olivar superior, la Onda III en monos sería análoga a la Onda IV en humanos que concuerda al lemnisco lateral y finalmente la Onda IV en monos estaría relacionada a la Onda V en humanos que equivale al colículo inferior. En el caso de los resultados arrojados por la prueba "t" de student en la evaluación de los individuos de un mismo grupo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $P = < 0,05$ ), al igual que en la comparación entre ambas aferencias. A partir de las medidas de tendencia central, las figuras 3 y 4 muestran el proceso de desarrollo de la vía auditiva tanto en hembras como en machos a través del alargamiento de las latencias en los primeros grupos de edad.

Al no presentarse diferencias estadísticamente significativas ( $P = < 0,05$ ) dentro de los distintos grupos de edad, así como entre las aferencias, se realizó el análisis de ANOVA con aferencias unidas. En los cuadros 1 y 2 así como en las figuras 5 y 6 se observan las diferencias estadísticamente significativas ( $P = < 0,05$ ), encontrando diferencias principalmente en los grupos 1 y 5 en relación a los demás grupos.



**Figura 2.** Morfología de las ondas obtenidas a partir de los PEATC en hembras a 50 dB.

Morphology of the waves obtained from the BAEP in females at 50 dB.

## DISCUSIÓN

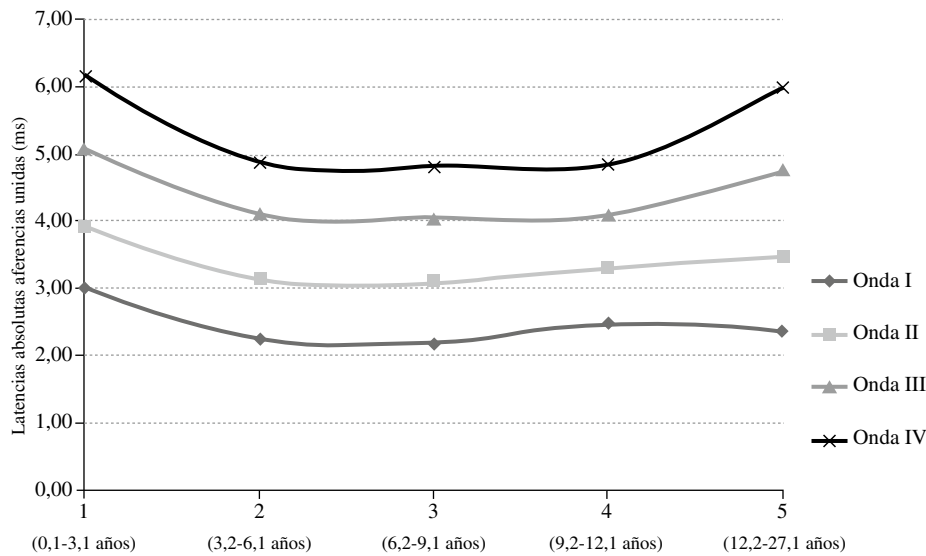
Se han observado en humanos y en varias especies de mamíferos no humanos diferencias en el desarrollo y maduración de la audición en su seguimiento desde etapas neonatales hasta juveniles (Anggard 1965, Moore 1985, Rosete 1996, Laughlin y col 1999, Moore y Linthicum 2001, Moore y Linthicum 2007), así como a medida que los organismos envejecen se ha reportado que existe una disminución progresiva de la audición (Spehlmann 1985, Church y Shucard 1986, Torre y Fowler 2000, Torre y col 2000, Boettcher 2002, Torre y col 2004, Fowler y col 2010). Se ha descrito que los PEATC pueden ser registrados tras la estimulación por clicks desde los primeros momentos de vida en los humanos (Hexox y Galambo 1974, Barajas y col 1981, Laughlin y col 1999). Sin embargo, se ha comprobado en diversos trabajos que los PEATC son afectados por el grado de maduración y mielinización del sujeto (Spehlmann 1985, Rosete 1996, Elías 1996, Moore y Linthicum 2001). Tal es el caso de Elías (1996), quien menciona que la maduración del sistema nervioso central (SNC) durante los primeros años

de vida en los humanos produce cambios significativos en los PEATC entre los neonatos y niños de dos años de edad, observándose el alargamiento de las latencias, al igual que en pacientes de más de 50 años. Con base a estos antecedentes en este trabajo se observa el mismo comportamiento entre humanos y primates no humanos, observándose que en los grupos 1 y 5, independientemente del sexo, las latencias absolutas son más alargadas que el resto de los grupos (figuras 3 y 4).

Por otro lado, de acuerdo con Laughlin y col (1999), los generadores de la vía auditiva en el mono rhesus no son equivalentes a los generadores neuronales de los humanos. Laughlin y col (1999) reportan que la Onda I en el mono rhesus equivale a las Ondas I y II en el humano, reflejando la actividad del nervio auditivo y los núcleos cocleares,

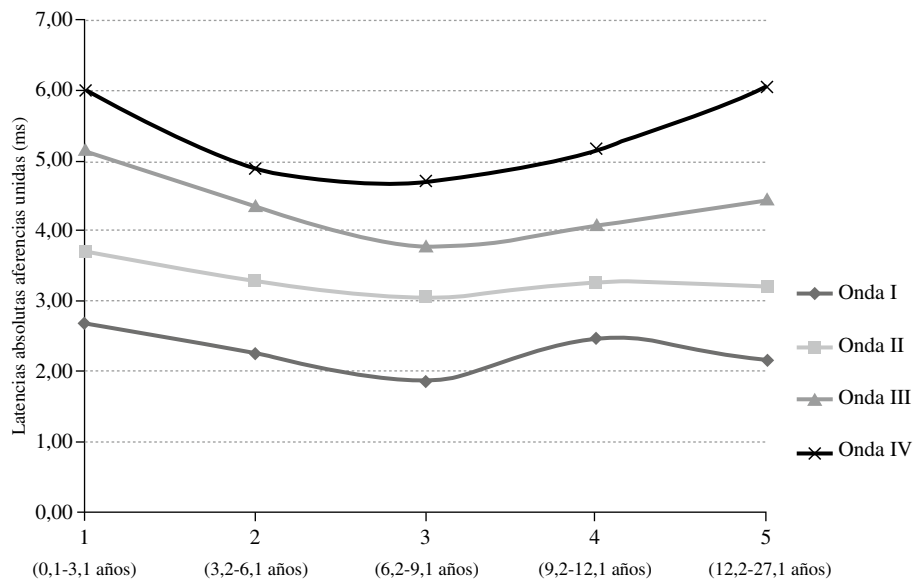
la Onda II sería homóloga a la Onda III en el humano, que expresa la actividad del complejo olivar superior, y finalmente la Onda IV en los monos equivaldría a la Onda V que muestra la actividad del colículo inferior (Durand-Rivera 1998, Kandel 2001, López 2003).

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, se observan diferencias significativas en la Onda I en ambos sexos principalmente en el grupo 1. En el caso de los machos se observan diferencias significativas en el grupo 1 contra el grupo 2 con una  $P = 0,015$  y el grupo 3 con una  $P = 0,006$  (cuadro 1). En el caso de las hembras, las diferencias se observan entre el grupo 1 contra el grupo 3 con una  $P = 0,007$ , así como entre el grupo 3 contra el grupo 4 con una  $P = 0,030$  y contra el grupo 5 con una  $P = 0,040$  (cuadro 2). En el caso del grupo 1 se



**Figura 3.** Latencias (ambas aferencias) de las cuatro ondas auditivas en machos a 50 dB.

Latencies (united afferences) of the four auditives waves in males at 50 dB.



**Figura 4.** Latencias (ambas aferencias) de las cuatro ondas auditivas en hembras a 50 dB.

Latencies (united afferences) of the four auditives waves in females at 50 dB.

**Cuadro 1.** Diferencias significativas entre los grupos de edad en machos a 50 dB.  
Significant differences between age groups in males at 50 dB.

ONDAS	Grupo	Grupo	Significancia
ONDA I	Grupo 1 (Infantiles A) 3,00 ±0,53	Grupo 2 (Infantiles B) 2,26±0,18	P = 0,0158
		Grupo 3 (Juvéniles) 2,18±0,32	P = 0,0067
ONDA II	Grupo 1 (Infantiles A) 3,92±0,15	Grupo 2 (Infantiles B) 3,13±0,17	P = 0,0012
		Grupo 3 (Juvéniles) 3,09±0,30	P = 0,0006
		Grupo 4 (Adultos) 3,30±0,41	P = 0,0128
ONDA III	Grupo 1 (Infantiles A) 5,07±0,54	Grupo 2 (Infantiles B) 5,07±0,54	P = 0,0027
		Grupo 3 (Juvéniles) 4,02±0,29	P = 0,0015
	Grupo 3 (Juvéniles) 4,02±0,29	Grupo 4 (Adultos) 4,08±0,36	P = 0,0029
		Grupo 5 (Adultos mayores) 4,74±0,55	P = 0,0450
ONDA IV	Grupo 1 (Infantiles A) 6,10±0,50	Grupo 2 (Infantiles B) 4,86±0,15	P = 0,0004
		Grupo 3 (Juvéniles) 4,80±0,33	P = 0,0002
		Grupo 4 (Adultos) 4,82±0,36	P = 0,0001
	Grupo 5 (Adultos Mayores) 5,98±0,60	Grupo 2 (Infantiles B) 4,86±0,15	P = 0,0005
		Grupo 3 (Juvéniles) 4,80±0,33	P = 0,0008
		Grupo 4 (Adultos) 4,82±0,36	P = 0,0004

puede observar que la latencia de los machos como la de las hembras es más prolongada que el resto de los grupos (figuras 3 y 4), coincidiendo con lo señalado por Shannon y col (1984), Rosete (1996) y Helmer y col (2006), quienes indican como principal característica en la evaluación de los PEATC, que la Onda I se encuentra más alargada en neonatos que en los adultos debido al posicionamiento de los electrodos, los cuales se encuentran más cercanos a la cóclea, a consecuencia de un menor tamaño encefálico. Por otro lado, en el caso de las hembras se ha descrito que la influencia hormonal en el ciclo estral genera cambios en la función electrofisiológica en humanos. Yadav y col (2002) describen que a mayores concentraciones de progesterona existe una disminución de las latencias absolutas de los PEATC en mujeres, observándose este mismo comportamiento en los PNH evaluados. Las fases del ciclo estral en esta especie de PNH son distinguibles, ya que al momento de la ovulación, periodo en el cual las concentraciones de estrógenos se encuentran elevadas, esta especie de PNH presenta piel sexual, generando una hinchazón en las extremidades, cara y genitales,

que al colocar los electrodos para la evaluación de los PEATC la impedancia es por demás alta. Con este referente se excluyó a las hembras que estuvieran en ovulación, por lo que relacionando este dato con lo antes mencionado por Yadav y col (2002), es claro notar que las hembras del grupo 3 se encontraban en una fase en donde las concentraciones de progesterona eran más altas, obteniendo de esta manera latencias en el grupo 3 más pequeñas que los grupos 4 y 5 (figuras 5 y 6).

Se observan diferencias en la Onda II en machos entre el grupo 1, contra el grupo 2, con una P = 0,001, el grupo 3 con una P = 0,0006 y contra el grupo 4 con un P = 0,012 (cuadro 1). De acuerdo a Laughlin y col (1999), la Onda II de los monos es homóloga a la Onda III de los humanos, equivalente al complejo olivar superior, cuya función es localizar la fuente sonora mediante la audición baural (Kandel 2001, López 2003). El aumento de la latencia absoluta del grupo 1 a los demás grupos podría deberse a que la vía auditiva central se encuentra inmadura, es decir, existe una falta de mielinización de las fibras del nervio auditivo, por lo que existen retrasos en la conductibilidad

del estímulo, representándose con el alargamiento de la latencia, por parte del grupo 1, en relación a los demás grupos (figura 3). Aunque en las hembras no se observaron diferencias estadísticamente significativas (figura 6b), se aprecia en la figura 4 el mismo fenómeno que en los machos de alargamiento de las latencias por parte del grupo 1 en relación a los demás grupos.

En la evaluación de la Onda III se observa que los machos y las hembras presentaron diferencias significativas entre los mismos grupos (cuadros 1 y 2). En el caso de los machos se reporta la presencia de diferencias significativas en el grupo 1, contra el grupo 2, con una  $P = 0,002$ , contra el grupo 3 con una  $P = 0,0015$  y contra el grupo 4 con una  $P = 0,002$ . También se observó una diferencia significativa ( $P = 0,045$ ) entre el grupo 3 y el grupo 5. Para las hembras los grupos en los cuales se observan diferencias significativas fueron, en el grupo 1 contra el grupo 2 con una  $P = 0,009$  contra el grupo 3 con una  $P = 0,000$ , contra el grupo 4 con una  $P = 0,0003$  y contra el grupo 5 con una  $P = 0,024$ . Además al igual que los machos, en las hembras se observa una diferencia

significativa ( $P = 0,030$ ) entre el grupo 3 y el grupo 5 (figuras 5 y 6). De acuerdo a Laughlin y col (1999), la Onda III de los monos es homóloga a la Onda IV de los humanos, equivalente al lemnisco lateral. Kandel (2001) y López (2003) describen la participación del lemnisco lateral en la regulación de los movimientos oculares en relación con la información auditiva, además de que emite proyecciones colaterales a los núcleos del V y del VII nervio craneal. Estas conexiones, según López (2003), intervienen en el control de los movimientos de los músculos de la oreja, así como del martillo y del estribo, regulando así la transmisión de las vibraciones hacia el oído interno. Como ya se ha mencionado en párrafos anteriores, las estructuras anatómicas del oído interno en humanos y en primates no humanos no se encuentran maduras en los primeros años de vida (Rosete 1996), lo que reduce la conductibilidad eléctrica, además de que neurofisiológicamente las fibras del nervio auditivo del grupo 1 se encuentran en un proceso de mielinización (Elías 1996, Rosete 1996, Oliver y col 1997, Moore y Linthicum 2001), por lo que es claro observar que

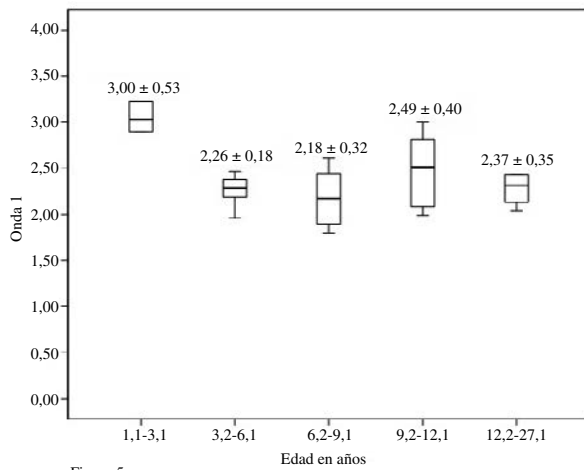


Figura 5a

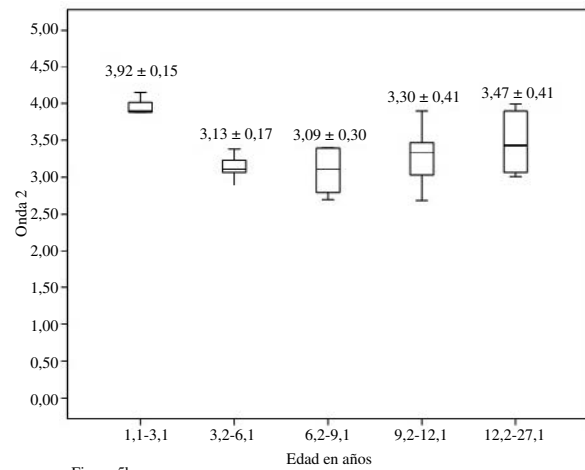


Figura 5b

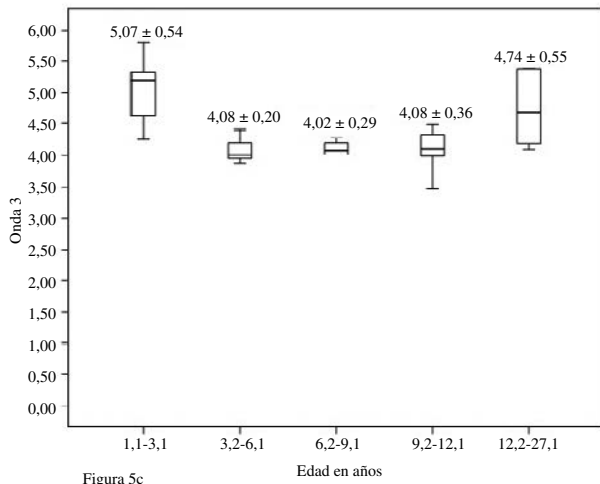


Figura 5c

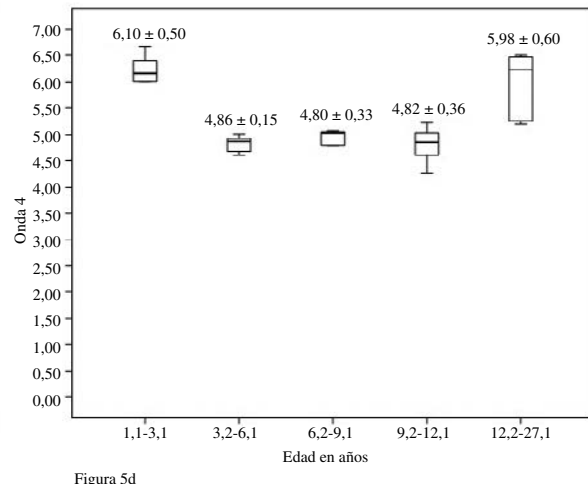


Figura 5d

**Figura 5.** Gráficas de caja de ANOVAs con aferencias unidas en machos.  
Graphic ANOVAs box with united afferencies in males.

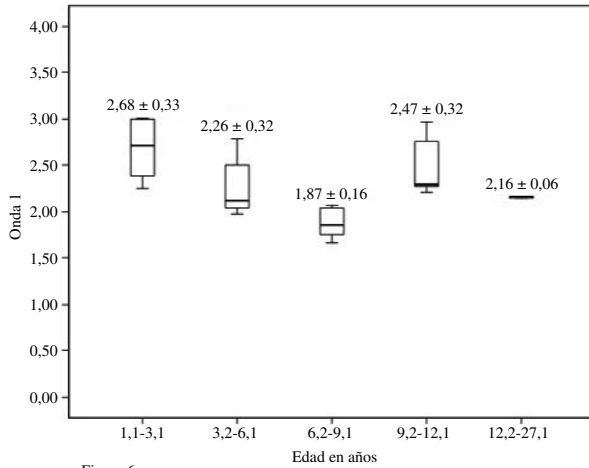


Figura 6a

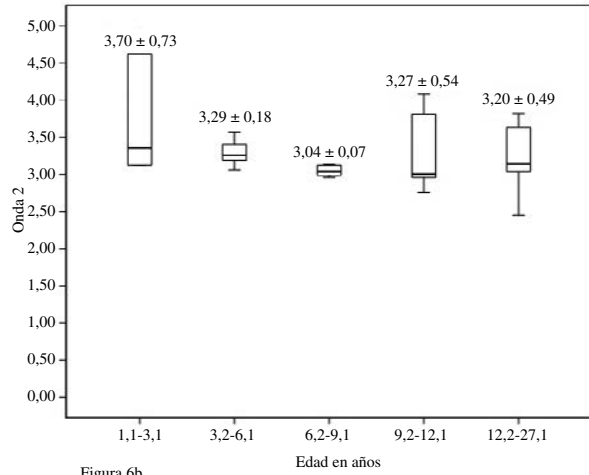


Figura 6b

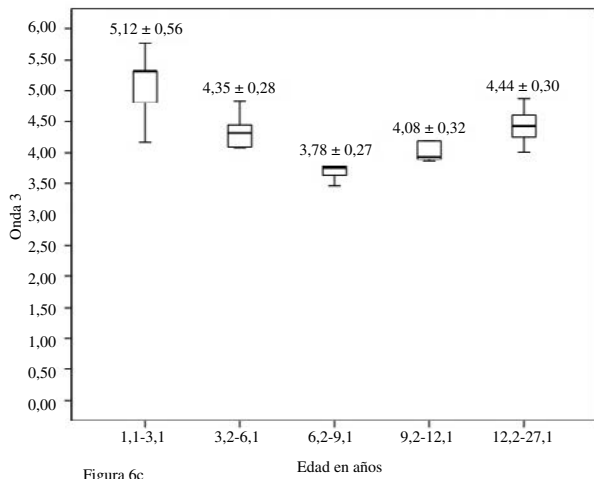


Figura 6c

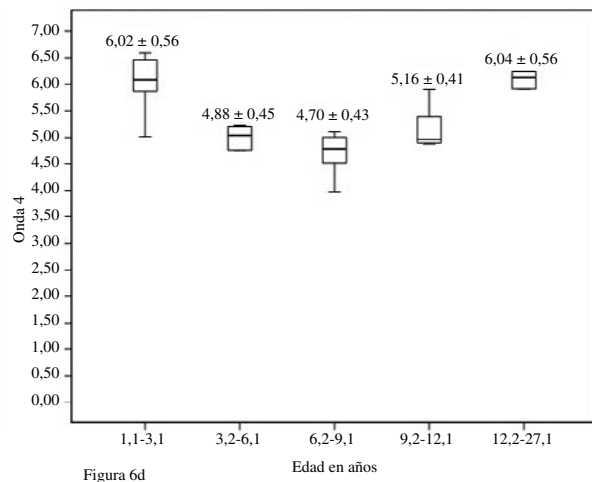


Figura 6d

**Figura 6.** Gráficas de caja de ANOVAs con aferencias unidades en hembras.

Graphic ANOVAs box with united afferencies in females.

la latencia absoluta del grupo 1 en machos como en hembras es más alargada que las latencias de los grupos de mayor edad (figuras 3 y 4). Por otro lado, las diferencias observadas entre el grupo 3 y el grupo 5 en ambos sexos se podrían relacionar a cuestiones hormonales y procesos naturales de envejecimiento. Poblano y col (2004) mencionan que las concentraciones más altas de testosterona se encuentran en monos juveniles de aproximadamente de 7 años de edad. Esta elevación en la concentración de testosterona produjo una disminución en la actividad eléctrica cerebral del electroencefalograma (EEG), concluyendo que la testosterona acelera la maduración neurofisiológica de los animales (Poblano y col 2004). Ya que existen pocos trabajos en los cuales se realicen comparaciones endocrinológicas con la aplicación de estudios neurológicos en PNH, en especial en monos rhesus, la diferencia encontrada en este trabajo a partir de los PEATC entre los monos del grupo 3 contra el grupo 5 podría deberse a los efectos causados por las concentraciones hormonales de testosterona. Esta

hipótesis surge a partir de que los Potenciales Evocados (PE's), ya sean auditivos, visuales o somatosensoriales, se realizan mediante técnicas de promediación de la actividad del EEG en un periodo breve determinado, por lo que con base a una funcionalidad similar entre estos tipos de estudios neurológicos se podrían así relacionar los datos obtenidos en este trabajo, los cuales demuestran que el grupo 3 presenta latencias absolutas más pequeñas que el grupo 5, relacionándose con los datos obtenidos por Poblano y col (2004), aun cuando en este trabajo no se evaluaron perfiles hormonales de los individuos (cuadro 1). Aunado a esto Barajas (1985) describe el diagnóstico de la hipoacusia coclear en humanos a través de los PEATC, observando que a menudo en adultos mayores es imposible identificar algunos componentes, demostrando la existencia de algún tipo de lesión coclear o retrococlear, probablemente por cambios degenerativos propios de la edad, por esta razón se observa que la latencia del grupo 5 es más alargada que la del grupo 3. En el caso de las hembras,

ocurre el mismo fenómeno. De acuerdo con Tandon 2001, menciona que las latencias absolutas en mujeres menopáusicas tienden a aumentar en comparación con mujeres jóvenes, tal como se observa en la diferencia estadística ( $P = 0,030$ ) antes descrita entre los grupos 3 y 5, por lo que en este caso este alargamiento de las latencias en el grupo 5 se debe al retraso que existe en la transmisión neuronal principalmente a causa del cambio hormonal que se experimenta después de la menopausia (cuadro 2 y figuras 4 y 6).

Finalmente se observan diferencias en la Onda IV en ambos sexos en los mismos grupos. De acuerdo a Laughlin y col (1999), la Onda IV en los monos equivaldría a la Onda V que muestra la actividad del colículo inferior, encargado de la integración multisensorial de aferencias vestibulares, somestésicas y visuales, además de la coordinación de los movimientos hacia la fuente sonora (Kandel 2001). En el caso de los machos se reporta la presencia de diferencias significativas entre el grupo 1 contra el grupo 2 ( $P = 0,0004$ ), contra el grupo 3 ( $P = 0,0002$ ) y contra el grupo 4 ( $P = 0,0001$ ). Además el grupo 5 muestra diferencias contra el grupo 2 ( $P = 0,0005$ ), contra el grupo 3 ( $P = 0,0008$ ) y contra el grupo 4 ( $P = 0,0004$ ) (cuadro 1 y figura 5). Para las hembras las diferencias se observan entre el

grupo 1 contra el grupo 2 ( $P = 0,003$ ), contra el grupo 3 ( $P = 0,006$ ) y contra el grupo 4 ( $P = 0,038$ ). Además al igual que en los machos, el grupo 5 de hembras presenta diferencias contra el grupo 2 ( $P = 0,003$ ), contra el grupo 3 ( $P = 0,005$ ) y contra el grupo 4 ( $P = 0,034$ ) (cuadro 2 y figura 6). De acuerdo a Shannon y col (1984) y Helmer y col (2006), mencionan que el alargamiento de la Onda V (homóloga a la Onda IV en los monos) es un indicador de inmadurez en los niños, el cual tiende a disminuir conforme a la edad. Barajas (1985) menciona que la latencia de la Onda V es más prolongada que la del adulto, por el incremento aislado de la latencia de la Onda I, alcanzando una estabilidad hasta después de los tres años de vida, tal y como se observa en los PNH. En el caso de los monos rhesus Oliver y col (1997) mencionan que el proceso de mielinización de las diferentes vías sensoriales en los monos culmina aproximadamente a los 36 meses de edad. De acuerdo a estos datos podemos observar que las latencias de los PEATC del grupo 1 tienden a disminuir conforme al incremento de la edad, estabilizándose en el grupo 2 (cuadro 1), relacionándose de esta manera con lo mencionado por Oliver y col (1997). En el caso de las diferencias descritas entre el grupo 5 contra los demás grupos, Tandon (2001), Henry (2004), Hultcrantz y col (2006), Fowler y col

**Cuadro 2.** Diferencias significativas entre los grupos de edad en hembras a 50 dB.  
Significant differences between age groups in females at 50 dB.

ONDAS	Grupo	Grupo	Significancia
ONDA I	Grupo 1 (Infantiles A) 2,68 ±0,33	Grupo 3 (Juveniles) 1,87±0,16	$P = 0,0079$
	Grupo 3 (Juveniles) 1,87±0,16	Grupo 4 (Adultos) 2,47 ±0,32	$P = 0,0301$
		Grupo 5 (Adultos Mayores) 2,16±0,06	$P = 0,0406$
ONDA III	Grupo 1 (Infantiles A) 5,12±0,56	Grupo 2 (Infantiles B) 4,35±0,28	$P = 0,0091$
		Grupo 3 (Juveniles) 3,78±0,27	$P = 0,0000$
		Grupo 4 (Adultos) 4,08±0,32	$P = 0,0003$
	Grupo 3 (Juveniles) 3,78±0,27	Grupo 5 (Adultos Mayores) 4,44±0,30	$P = 0,0242$
		Grupo 5 (Adultos Mayores) 4,44±0,30	$P = 0,0302$
ONDA IV	Grupo 1 (Infantiles A) 6,02±0,56	Grupo 2 (Infantiles B) 4,88±0,45	$P = 0,0036$
		Grupo 3 (Juveniles) 4,70±0,43	$P = 0,006$
		Grupo 4 (Adultos) 5,16±0,41	$P = 0,0384$
	Grupo 5 (Adultos Mayores) 6,04±0,56	Grupo 2 (Infantiles B) 4,88±0,45	$P = 0,0031$
		Grupo 3 (Juveniles) 4,70±0,43	$P = 0,0058$
	Grupo 4 (Adultos) 5,16±0,41	$P = 0,0341$	



(2010) reportan la pérdida de la audición en relación a procesos hormonales en distintas especies. El grupo 5 son adultos mayores cuya función endocrina y fisiológica es decreciente, relacionando esta diferencia principalmente a los procesos naturales de envejecimiento.

A través de los PEATC es posible conocer los cambios que se generan a partir del desarrollo, maduración y envejecimiento de los monos rhesus. Es importante destacar que aunque está más que descrito que el sexo de los individuos es un factor determinante en la evaluación de los PEATC, en este trabajo se observó que tanto en machos como en hembras se presentaron diferencias significativas entre los mismos grupos. En este trabajo no se realizaron estudios endocrinológicos, siendo claro que la influencia hormonal está relacionada directamente con el comportamiento neurofisiológico y con el alargamiento de las latencias. Con base a estos antecedentes se podría concluir que los procesos de desarrollo y maduración de los PNH son homólogos al del humano, lo que enriquece el trabajo experimental con los PNH como biomodelos en la comprensión de la fisiología de la vía auditiva.

## RESUMEN

La audición juega un papel importante en el desarrollo de conductas más elaboradas en los organismos a medida en que se asciende en la escala filogenética. El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta de la vía auditiva en la especie *Macaca mulatta*, en diferentes etapas fisiológicas, a través de los Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral (PEATC). Se utilizaron 30 primates no humanos de la especie *Macaca mulatta* divididos en dos grupos de 15 machos y 15 hembras. Cada grupo estuvo constituido por 3 machos y 3 hembras: Grupo 1 (0,1-3,1 años); Grupo 2 (3,2-6,1 años); Grupo 3 (6,2-9,1 años); Grupo 4 (9,2-12,1 años) y Grupo 5 (12,2-27,1 años). Los PEATC se obtuvieron mediante la estimulación de los oídos con "clicks" de rarefacción a 50 dB de intensidad. La actividad eléctrica cerebral fue recogida por medio de electrodos de disco, colocados en las derivaciones Cz (+), A1, A2 (-) y Fz como tierra, según el sistema 10/20 internacional. Se observaron cuatro ondas; debido a que no se encontraron diferencias significativas en t de student por aferencias separadas, se realizó ANOVAs con las aferencias unidas. Se observó que los grupos 1 y 5 presentan diferencias significativas en todas las ondas evaluadas, presentando las latencias más alargadas en relación a los demás grupos. Se concluye que a través de los PEATC es posible conocer los cambios que se generan a partir del desarrollo, maduración y envejecimiento de los monos rhesus.

## REFERENCIAS

Anggard L. 1965. An electrophysiological study on development of cochlear functions in the rabbit. *Acta Otolaryngol* 203, 1-64.

Ankel-Simons F. 2000. Primate anatomy: An introduction. 2<sup>nd</sup> ed. Academic Press, New York, USA.

Barajas JJ, F Olaizola, M Tapia, JL Alarcón, D Alaminos. 1981. Audiometric study of the neonate: Impedance audiometry. *Audiol* 20, 41-52.

Barajas JJ. 1985. Uso de los potenciales evocados auditivos en el diagnóstico audiológico. En: Bogacz J (ed). *Los potenciales evocados en el hombre*. Librería El Atenes Uruguay, Buenos Aires, Argentina, Pp 34-57.

Boettcher FA. 2002. Presbycusis and the auditory brainstem response. *J Speech Lang Hera Res.* 45, 1249-1261.

Booker JL, HH Erickson, EL Fitzpatrick. 1982. Cardiodynamics in the rhesus macaque during dissociative anesthesia. *Am J Vet Res* 43, 671-676.

Chiappa KH. 1997. Brain Stem Auditory Evoked Potentials: Methodology. In: Chiappa KH (ed). *Evoked Potentials in clinical medicine*. 3<sup>a</sup> ed. Raven Publishers, Washington Square, Philadelphia, USA, Pp 157-198.

Church MW, DW Shucard. 1986. Age-related hearing loss in BDF mice as evidenced by brainstem auditory evoked potential. *Audiology* 25, 363-372.

Don M, CW Ponton, JJ Eggermont, A Masuda. 1993. Gender differences in cochlear response time: an explanation for gender amplitude differences in the unmasked auditory brain-stem response. *J Acoust Soc Am* 94, 2135-2148.

Doyle WJ, SR Rood. 1979. Anatomy of the auditory tube and related structures in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Acta Anat (Basel)* 105, 209-225.

Doyle WJ, DB Webster. 1991. Neonatal conductive hearing loss does not compromise brainstem auditory function and structure in rhesus monkeys. *Hear Res* 54, 145- 151.

Durand-Rivera A. 1998. Bases técnicas y fisiológicas de los potenciales provocados auditivos de tallo cerebral. *Para la Salud* 19, 20-30.

Durand-Rivera A, E Manzano-Martínez, R Uribe-Escamilla, JM Martínez-Cendejas. 2004. Evolución de la latencia de la onda V a nivel umbral de los Potenciales Provocados Auditivos de tallo cerebral, en niños hipoacúsicos menores de dos años. *An Orl Mex* 49, 39-45.

Elías Y. 1996. Potenciales provocados auditivos del tallo cerebral en el diagnóstico del daño auditivo y neurológico del adulto. En: Hernández OA, Flores RT, Peñaloza LY (eds). *Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana*. Instituto de la Comunicación Humana. México, Pp 157-170.

Fowler CG, P Torre, JW Kemnitz. 2002. Effects of caloric restriction and aging on the auditory function of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): The University of Wisconsin Study. *Hear Res* 169, 24-35

Fowler CG, KB Chiasson, TH Leslie, D Thomas, TM Beasley, JW Kemnitz, R Weindrich. 2010. Auditory function in rhesus monkeys: effects of aging and caloric restriction in the Wisconsin monkeys five years later. *Hear Res* 261, 75-81.

Galván-Montaña A, B Hernández-Godínez, A Ibáñez-Contreras, E Cárdenas Lesión, R Ramírez-Hernández, J Aragón-Inclán. 2010. Anesthetic management in intrauterine surgery to evaluate an experimental model of myelomeningocele in non human primates (*Macaca mulatta*). *Acta Cir Bras* 25, 294-297.

Groves C. 2001. *Primate Taxonomy VII*. Smithsonian Institution Press, Washington DC, USA.

Harland MM, AJ Stewart, AE Marshall, EB Belknap. 2006. Diagnosis of deafness in a horse by brainstem auditory evoked potential. *Can Vet J* 47, 151-154.

Hecox KE, R Galambo. 1974. Brain Stem auditory evoked responses in human infants and adults. *Archives of Otolaryngology* 1, 30-33.

Helmer SL. 2006. BAEP in Pediatrics Normal. En: Homes GL, SL Moshe, HR Jones (eds). *Clinical Neurophysiology of infancy, childhood, and adolescence*. Butterworth-Heinemann. Boston, USA, Pp 182-205.

Henry KR. 2004. Males lose hearing earlier in mouse models of late-onset age-related hearing loss; females lose hearing earlier in mouse models of early-onset hearing loss. *Hear Res* 190, 141-148.

Hultcrantz M, R Simonoska, AE Stenberg. 2006. Estrogen and hearing: a summary of recent investigations. *Acta Otolaryngol* 126, 10-14.

Ibáñez-Contreras A, B Hernández-Godínez, JI Torres-Barranca, P Meléndez-Vélez. 2010. Hallazgos de anticuerpos contra *Leptospira sp.*, serovariedades Panama, Lai, Australis, Shermani, y Patoc, en un grupo de monos rhesus (*Macaca mulatta*) en condiciones de cautiverio. *Arch Med Vet* 42, 101-104.

- Isa T, I Yamane, M Hamai, H Inagaki. 2009. Japanese macaques as laboratory animals. *Exp Anim* 58, 451-457.
- Jones S, R Martin, and D Pilbeam. 1999. The Cambridge Encyclopedia of Human Evolution. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Kandel ER, HJ Schwartz, MT Jessell. 2001. *Principios de Neurociencia*. 4<sup>ta</sup> ed. Editorial McGraw- Hill Interamericana, Madrid, España.
- Kemnitz JW, EB Roecker, AL Haffa, J Pinheiro, I Kurzman, JJ Ramsey, EG Mac Ewen. 2000. Serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations across the life span laboratory housed rhesus monkeys. *J Med Primatol* 29, 330-337.
- Kraus N, DI Smith, NL Reed, L Stein, C Cartee. 1985. Auditory brainstem and middle latency responses in nonhuman primates. *Hearing Research* 17, 219-226.
- Kretzmer EA, NE Meltzer, CA Haenggeli, DK Ryugo. 2004. An animal model for cochlear implants. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130, 499-508.
- Laughlin NK, BK Hartup, RE Lasky, MM Meier, KE Hecox. 1999. The development of auditory even related potentials in the Rhesus Monkey (*Macaca mulatta*). *Dev Psychobiol* 34, 37-56.
- Lille F, L Hassine, S Margules. 1991. Evoked potentials and age: different aging by sex? *Neurophysiol Clin* 21, 459-472.
- López-Antúnez L. 2003. *Anatomía funcional del sistema nervioso*. Noriega Editores. Limusa, México.
- López-Escámez JA, G Salguero, J Salinero. 1999. Age and sex differences in latencies of waves I, III and V in auditory brainstem response of normal hearing subjects. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 53, 109-115.
- Malmierca MS. 2003. The structure and physiology of the rat auditory system: an overview. *Int Rev Neurobiol* 56, 147-211.
- McFadden SL, LW Henselman, XY Zheng. 1999. Sex differences in auditory sensitivity of chinchillas before and after exposure to impulse noise. *Ear Hear* 20, 164-174.
- Moore DR. 1985. Postnatal development of the mammalian central auditory system and the neural consequences of auditory deprivation. *Acta Otolaryngol Suppl* 421, 19-30.
- Moore JK, FH Linthicum. 2001. Myelination of the human auditory nerve: different time courses for Schwann cell and glial myelin. *Ann Otol Rhino Laryngol* 110, 655-661.
- Moore JK, FH Linthicum. 2007. The human auditory system: a timeline of development. *Int J Audio* 46, 460-478.
- Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.
- Oliver E, SA Edgley, J Armand, NR Lemon. 1997. An electrophysiological study of the postnatal development of the corticospinal system in macaque monkey. *J Neurosci*, 17, 267-276.
- Poblano A. 2003. *Detección y Estimulación tempranas del Niño con Daño Neurológico*. Instituto Nacional de Perinatología, Editores de Texto Mexicanos, México, Pp 113-118.
- Poblano A, B Hernández-Godínez, A Arellano, C Arteaga, Y Elías, JJ Morales, R Poblano, A Poblano-Alcalá. 2004. Serum Testosterone and Electroencephalography Spectra in Developmental Male Rhesus *Macaca mulatta* Monkeys. *Arch Med Res* 35, 406-410.
- Populin LC. 2006. Monkey Sound Localization: Head-Restrained versus Head-Unrestricted Orienting. *J Neurosci* 26, 9820-9832.
- Recanzone GH. 2000. Response profiles of auditory cortical neurons to tones and noise in behaving macaque monkeys. *Hear Res* 150, 104-118.
- Rosete M. 1996. Potenciales provocados auditivos, potenciales provocados de tallo cerebral, fundamentos y aplicaciones en la hipoacusia infantil. En: Hernández OA, Flores RT, Peñaloza LY (eds). *Registros electrofisiológicos para el diagnóstico de la patología de la comunicación humana*. Instituto de la Comunicación Humana, México. SSA. Pp 143-153.
- Rowe N. 1996. *The Pictorial Guide to the Living Primates*. Pogonias Press, East Hampton, New York, USA.
- Segal EE. 1989. *Housing, Care, and psychological well-being of captive and laboratory primates*. Noyes Publications, Park Ridge, New Jersey, USA.
- Schapiro SJ, MA Bloomsmith, SA Suarez, and LM Porter. 1996. Effects of social and inanimate enrichment of the behavior of yearling rhesus monkeys. *Am J Primatol* 40, 247-260.
- Shannon DA, JK Felix, A Krumholz, PJ Goldstein, KC Harris. 1984. Hearing screening of high-risk newborns with brainstem auditory evoked potentials: a follow-up study. *Pediatrics* 73, 22-26.
- Spehlmann R. 1985. Evoked potential primer. visual, auditory and somatosensory evoked potentials in clinical diagnosis. Butterworth Publishers, Boston, USA, Pp 194-249.
- Stuart A, EY Yang. 2001. Gender effects in auditory brainstem responses to air- and bone-conducted clicks in neonates. *J Commun Disord* 34, 229-239.
- Tandon OP, F Khaliq, N Goel. 2001. Auditory evoked potential responses in menopausal women: a normative study. *Indian J Physiol Pharmacol* 45, 361-366.
- Torre P, CG Fowler. 2000. Age-related changes in auditory function of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Hear Res* 142, 131-140.
- Torre P, RE Lasky, CG Fowler. 2000. Aging and middle ear function in Rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Audiology* 39, 300-304.
- Torre P, JA Mattison, CG Fowler, MA Lane, GS Roth, DK Ingram. 2004. Assessment of auditory function in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): effects of age and calorie restriction. *Neurobiol Aging* 25, 945-954.
- Wilson AC, VM Sarich. 1969. A molecular time scale for human evolution. *Proc Nat Acad Sci USA* 63, 1088-1093.
- Yadav A, OP Tandon, N Vaney. 2002. Auditory evoked responses during different phases of menstrual cycle. *Indian J Physiol Pharmacol* 46, 449-456.