

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EMISIONES OTOACÚSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE
OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMINOGLICÓSIDOS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar por el título de Especialista en
Otorrinolaringología.

Manuel Francisco Rodríguez Fernández

María del Mar Rosas García

Caracas, agosto 2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN OTORRINOLARINGOLOGIA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EMISIONES OTOACÚSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE
OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMINOGLICÓSIDOS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar por el título de Especialista en
Otorrinolaringología.

Manuel Francisco Rodríguez Fernández

María del Mar Rosas García

Tutor: María Gabriela Santaniello Casale

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
METODOS	20
RESULTADOS	26
DISCUSION	28
RECOMENDACIONES	31
AGRADECIMIENTOS	32
REFERENCIAS	33
ANEXOS	36



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **Manuel Francisco Rodríguez Fernández** Cédula de identidad N° V-16888291, bajo el título **"EMISIONES OTOACÚSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMINOGLICÓSIDOS"**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA-HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día lunes, 2 de agosto de 2021 a las 09:00 AM., para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo presencialmente en la Sala alternativa del CIM, ubicada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 02 días del mes de agosto del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado María Gabriela Santaniello Casale.

Norma Bella Hernández Fajardo
C.I. V- 11.314.137
Hospital Domingo Luciani
Miembro Principal

Nelsi Mar Palacios Díaz
C.I. V- 12.667.694
Hospital Universitario de Caracas
Miembro Principal

María Gabriela Santaniello Casale
C.I. V- 12.393.432
Hospital Universitario de Caracas
Tutora

M.G.S.C. 2/8/2021



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **María del Mar Rosas García** Cédula de identidad N° V-18.551.258, bajo el título "EMISIONES OTOACÚSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMINOGLICÓSIDOS", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA-HUC**, dejan constancia de lo siguiente:

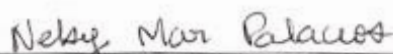
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día lunes, 2 de agosto de 2021 a las 09:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo por medios telemáticos síncronos en la Sala alternativa del CIM, ubicada en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

De acuerdo la Resolución 331: Pautas para la presentación y Defensa de Trabajos Especiales de Grado, Trabajos de Grado, Tesis Doctorales y Trabajos de Ascenso en Línea se deja constancia que la parte remota fue el estudiante quien se conectó desde la ciudad de Lima Perú. Asimismo, las firmas electrónicas de este documento están registradas en los servidores de la UCV.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 02 días del mes de agosto del año 2021, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado María Gabriela Santaniello Casale..


Norma Bella Hernández Fajardo
C.I. V- 11.314.137
Hospital Domingo Luciani
Miembro Principal


Nelsi Mar Palacios Díaz
C.I. V- 12.667.694
Hospital Universitario de Caracas
Miembro Principal


María Gabriela Santaniello Casale
C.I. V- 12.393.432
Hospital Universitario de Caracas
Tutora

M.G.S.C. 2/8/2021

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Maria Fabrizia Santaniello Casale portador de la Cédula de identidad
Nº _____, tutor del trabajo: Embriones otoacústicos en
el diagnóstico precoz de ototoxicidad inducida por Amino
glucósidos, realizado por el (los) estudiante (es)

Manuel Francisco Rodríguez Fernández

Maria dp/ Mar Rosas Barute

Certifico que este trabajo es la versión definitiva. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.

Santaniello

Firma del Profesor

En caracas a los 02 días del mes de Agosto de 2021

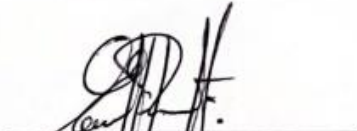
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) Manup Francisco Rodríguez Fernández y María de la Mar Rosas García
autor(es) del trabajo o tesis, Embarazos Obstruccionales en el Diagnóstico por Ultrasonido de la Fetalidad Inducida por amniocentesis
Presentado para optar: al título de Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Si autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	



Firma(s) autor(es)



C.I. N° 18888291

C.I. N° 18551298

e-mail: RZMANUEL@GMAIL.COM

e-mail: ROSAS.MARIADEMAR@GMAIL.COM

En Caracas, a los 02 días del mes de Agosto, de 2021

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (Índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

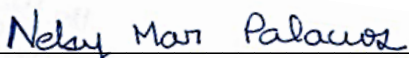
La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dra. María Gabriela Santaniello Casale, CI 12393432, magasantaniello@hotmail.com

Tutor

**Docente del Postgrado de Otorrinolaringología
Hospital Universitario de Caracas**



Dra. Nelsimar Palacios Díaz, CI 12667684, nettYPD@yahoo.ca

**Coordinador del Postgrado de Otorrinolaringología
Hospital Universitario de Caracas**



Dr. Juan Carlos Valls Puig, CI 10516203, vallstru@hotmail.com

**Director Del Curso de Postgrado de Otorrinolaringología
Hospital Universitario de Caracas**

EMISIONES OTOACÚSTICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE OTOTOXICIDAD INDUCIDA POR AMINOGLICÓSIDOS.

Manuel Francisco Rodríguez Fernández CI 16888291 Sexo: Masculino. E. Mail rzmanuel@hotmail.com telf: 04143145189 Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialización en Otorrinolaringología

María del Mar Rosas García CI Sexo: Femenino. E. Mail rosas.mariadelmar@gmail.com telf: +51978987178 Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialización en Otorrinolaringología

Tutor: María Gabriela Santaniello Casale CI 12393432 Sexo: Femenino. E. Mail magasantaniello@hotmail.com telf: 04142344191 Dirección: Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Otorrinolaringología

RESUMEN

Objetivo: Establecer el uso de las (EOA) en el diagnóstico precoz de la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos. **Métodos:** Se elaboró historia clínica en el día previo a la colocación del aminoglucósido, audiometría tonal y vocal (ATV), EOA y seguimiento clínico además EOA el día 3, 7 y 15 y a su vez ATV el día 15 posterior a la colocación del tratamiento. **Resultados:** 17 pacientes (34 oídos), siendo del sexo masculino 64,7 % (n=11) y del sexo femenino 35,3 % (n=6). En el día 3 post tratamiento las EOA en el 5,9 % (n=2) estaban ausentes, en el día 7 el 14,71 % (n= 5) y en el día 15 un 29,4 % (n= 10) no se observaron, que al contraponerlo con la ATV solo se evidencia afectación de algunas frecuencias (4000-6000 Htz) en el 14,70% (n=5) sin variación en porcentaje de pérdida auditiva, ni en la discriminación. **Conclusiones:** La determinación de las emisiones otacústicas permite predecir ototoxicidad por aminoglicosidos antes que se exprese sintomáticamente en los pacientes y en la ATV, por lo que este estudio permite sentar las bases para utilizar EOA como método de vigilancia en los pacientes que ameriten aminoglucosidos como tratamiento.

PALABRAS CLAVES: emisiones, otacústicas, ototoxicidad, aminoglucósidos, audiometría

ABSTRACT

OTOACOUSTIC EMISSIONS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF AMINOGLYCOSIDES INDUCED OTOTOXICITY.

Objective: To establish the use of (EOA) in the early diagnosis of ototoxicity induced by aminoglycosides. **Methods:** Clinical history was made on the day prior to placement of the aminoglycoside, tone and voice audiometry (ATV), EOA and clinical follow-up in addition to EOA on days 3, 7 and 15 and ATV on day 15 after treatment placement. **Results:** 17 patients (34 ears), being male 64.7% (n=11) and female 35.3% (n= 6). On day 3 post-treatment OAEs were absent in 5.9% (n=2), on day 7 14.71% (n= 5) and on day 15 29.4% (n= 10).) were not observed, that when contrasted with ATV only some frequencies (4000-6000 Htz) were affected in 14.70% (n=5) without variation in the percentage of hearing loss, nor in discrimination.

Conclusions: The determination of otoacoustic emissions makes it possible to predict ototoxicity by aminoglycosides before it is expressed symptomatically in patients and in ATV, so this study lays the foundations for using OAE as a surveillance method in patients who require aminoglycosides as treatment.

KEY WORDS: emissions, otoacoustic, ototoxicity, aminoglycosides, audiometry

INTRODUCCION

La pérdida de audición (PA) o hipoacusia inducida por fármacos, representa un gran desafío dentro del mundo de la Otorrinolaringología, así como para otras especialidades que son los encargados de indicar medicamentos ototóxicos para el tratamiento de distintas patologías oncológicas, infecciosas, entre otras. Es importante saber que el conocimiento y manejo de esta entidad es multidisciplinario, y va desde el médico (oncólogo, internista, pediatra, cardiólogo, urólogo, traumatólogo) que debe analizar la mejor opción de tratamiento, individualizando a cada paciente, tomando en cuenta los distintos factores de riesgo y sus consecuencias a nivel de la audición, hasta el médico otorrinolaringólogo que debe ser notificado para realizar el diagnóstico oportuno y tratar la entidad.

A pesar de la cantidad de pacientes con dicho diagnóstico, las implicaciones que esto supone a nivel de la afectación de calidad de vida, interferir con la comunicación social, causar ausentismo laboral y una gran cantidad de gastos para el Estado, no existen programas estandarizados para el diagnóstico precoz en Venezuela., de aquí la importancia de profundizar en dicha entidad.

Planteamiento y delimitación del problema

El centro de la audición y las comunicaciones cita que "aproximadamente el 12% de la población de EEUU o 38 millones de estadounidenses tienen una pérdida auditiva significativa", entre ellos, son 3 millones de niños de los cuales 1,3 millones son menores de tres años. A nivel mundial, se ha estimado que cerca de 600 millones de personas tienen pérdida de audición (PA) y en el 2050 se calcula que 1,2 millones de personas tendrán PA que interfiere con la comunicación social. Los grupos etarios más afectados son los niños y la tercera edad afectando la calidad de vida ⁽¹⁾.

La PA o hipoacusia inducida por fármacos ototóxicos (diuréticos, quimioterápicos, antibióticos) puede estar relacionada o no con la dosis administrada al paciente. Otras causas de hipoacusia son exposición al ruido, infecciones (virales, bacterianas), enfermedades vasculares (vasculitis, trombosis), autoinmunes e hipoacusias relacionadas con el envejecimiento (presbiacusia) ⁽¹⁾.

La hipoacusia asociada al uso de aminoglucósidos tiene una prevalencia que va del 0 al 39%, este amplio rango se debe al método que se use para la evaluación y el momento en el que se practique el estudio. ⁽²⁾ La ototoxicidad por aminoglucósidos puede producir lesión tanto vestibular como coclear, manifestándose con alteraciones del equilibrio e hipoacusia y acúfenos respectivamente. ⁽³⁾

La hipoacusia neurosensorial (HNS) inducida por aminoglicósidos, se produce por la generación de radicales de oxígeno reactivos en las células ciliadas situadas en el extremo basal de la cóclea que percibe sonido de alta frecuencia; ha sido reportada que puede ocurrir incluso 4 horas después del tratamiento ⁽³⁾.

Se ha observado HNS en pacientes con tratamientos cortos y /o pocas dosis de aminoglucósidos, aunque también se han reportado en pacientes con tratamientos prolongados que mantienen audición normal. Estas observaciones apoyan la teoría que la ototoxicidad a los

aminoglucósidos es multifactorial y que la predisposición genética puede ser un factor contribuyente ⁽³⁾.

La hipoacusia inducida por aminoglucósidos es bilateral y generalmente simétrica y comienza a altas frecuencias, que se extiende a las frecuencias más graves con tratamiento prolongado. Los síntomas pueden ser muy precoces y pueden presentarse días o semanas, durante o después del tratamiento, incluso al haber culminado. Una excepción a esta progresión temporal puede ser visto en pacientes con factores de riesgo específicos. Para este grupo de pacientes, la hipoacusia puede ocurrir muy rápidamente, a veces después de una dosis de la droga ⁽³⁾.

La determinación de las emisiones otoacústicas evocadas (EOAE) es un método de diagnóstico audiológico que permite de forma objetiva, rápida y no invasiva evaluar la función auditiva periférica. Se limitan a las células ciliadas externas, permitiendo el estudio dinámico de las respuestas cocleares antes de que estos cambios se expresen funcionalmente en las audiometrías tonales. Las EOA son ideales para monitorizar el efecto de los aminoglucósidos en la función coclear. Pueden medirse con fiabilidad en todos los pacientes con oídos externos y medios sin patología. Su alta sensibilidad, junto con su precisión y objetividad en la evaluación de la respuesta de la cóclea. ⁽²⁾

Se debe diagnosticar la ototoxicidad por la administración de aminoglucósidos, debido a que son antibióticos que se indican en múltiples patologías, con ciclos que duran de 5 a 7 días, en casos agudos (infecciones urinarias, profilaxis en la toma de biopsia de próstata) así como en enfermedades crónicas (tuberculosis, fibrosis quística) que ameritan varios meses de tratamiento o su indicación en forma recurrente. La hipoacusia se presenta en aproximadamente el 20% de los pacientes y los trastornos del equilibrio en el 15%. ⁽⁴⁾ Los pacientes con fibrosis quística reciben rutinariamente cursos repetidos de tratamiento con aminoglucósidos, como profilaxis contra la neumonía causada principalmente por *Pseudomona aeruginosa*, reportándose un aumento de la incidencia que aumenta con la frecuencia y la duración a la exposición reportándose en un 17%. En pacientes con tuberculosis en fase inicial se reporta 3,2 % de hipoacusia que utiliza medicamentos contra la tuberculosis primaria ⁽⁵⁾, pero en un tratamiento

prolongado con aminoglucósidos que pudieran ser necesarias durante 6-12 meses dará lugar a la disminución de la audición en todos los pacientes ⁽⁶⁾. En niños con fibrosis quística tratados con aminoglucósidos se reporta un (24%) con ototoxicidad detectado por audiometría extendida de alta frecuencia (AEAF) y EOA de distorsión. La audiometría tonal pura estándar sólo detectó ototoxicidad en 13 niños. Con una pérdida auditiva de 25 a 85 dB HL (media $\pm$ DE: 57,5 $\pm$ 25,7 dB HL) en todas las frecuencias de (AEAF) y una caída significativa en las amplitudes de EOA de distorsión a frecuencias de 4 a 8 kHz ⁽⁷⁾.

Justificación e importancia

Hoy en día en nuestros hospitales no existen programas de vigilancia de ototoxicidad, y además existe un desconocimiento por parte del personal médico acerca de las alteraciones auditivas irreversibles que pueden ocurrir en pacientes que ameriten el uso de antibioticoterapia con Aminoglucósidos.

Actualmente el sistema de salud en Venezuela está atravesando una crisis y el déficit de medicamentos en los hospitales cada vez es mayor, siendo la Amikacina uno de los pocos antibióticos disponibles para el tratamiento de las patologías infecciosas en los múltiples servicios que conforman el Hospital Universitario de Caracas, por lo que cada vez su uso es más frecuente. No siempre considerando su espectro bactericida y si es o no la mejor opción para el tipo de infección que se quiere manejar, sino por ser en múltiples ocasiones la única opción disponible.

Esta investigación analiza la utilidad de las emisiones otoacústicas transitorias (EOAT) en la determinación temprana de alteraciones auditivas relacionadas con el uso de los aminoglucósidos, específicamente la Amikacina, en el tratamiento de patologías urológicas y traumatológicas en el Servicio de Urología y Traumatología respectivamente del Hospital Universitario de Caracas, desde 01 julio al 01 de noviembre del 2017, para establecer el inicio de la afectación de las células ciliares antes de la instalación de una hipoacusia clínicamente perceptible por el paciente e irreversible, comparando a su vez dicho estudio con la Audiometría tonal y vocal, el cual es un estudio que se realiza con mayor frecuencia, pero que suele alterarse

de forma tardía, siendo técnicamente más complejo, con mayor tiempo para su realización, ameritando un audiólogo capacitado y colaboración del paciente.

Este estudio plantea el uso de EOAT en la detección, prevención y vigilancia de las hipoacusias neurosensoriales causadas por la aplicación de la Amikacina, opción terapéutica que con mayor frecuencia es utilizada en nuestros deficitarios hospitales, constituyendo esta detección temprana un aporte del uso de otras tecnologías para el abordaje de las hipoacusias por ototoxicidad, a fin de establecer monitorización adecuada.

La investigación permitirá asentar las bases del uso de las EOA y por ende utilizar este tipo de antibioticoterapia de forma más segura con menor morbilidad para los pacientes.

Antecedentes

Hotz M.A., Harris F., Probst R. realizaron una investigación en Suecia en el año 1994 titulada “Emisiones otoacústicas: Una aproximación para monitorear la ototoxicidad inducida por amikacina”, en el departamento de Hematología Clínica de la Universidad de Basel durante un periodo de 6 meses, se seleccionaron 10 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Las EOAT fueron medidas durante la aplicación de la terapia de sulfato de amikacina, la duración del tratamiento de acuerdo a cada paciente fue de 9 a 33 días. Una disminución irreversible de los niveles de EOAT, ocurre después de un periodo largo de tratamiento de 13 días, en la mayoría de los pacientes. Las EOAT se proponen como un método para la detección temprana y como un resultado para prevenir la ototoxicidad por aminoglicósido. ⁽⁸⁾

Paz I., Codjambassis D, Pinto J., realizaron un trabajo de investigación en el año 2000 titulada “Emisiones Otoacústicas en la Detección Precoz de Ototoxicidad Inducida por Cisplatino”. A las 24 horas del primer ciclo, tanto las EOAT como las EOAPD disminuyeron significativamente, antes de la aparición del tinnitus y de la hipoacusia subjetiva. Esta disminución se acentuó a partir del segundo ciclo, para las frecuencias altas. La disminución de las EOA es directamente proporcional a la dosis acumulada de cisplatino. La medición de las

EOAT y EOAPD, es un método útil para la detección precoz de ototoxicidad mediada por cisplatino ⁽⁹⁾.

Stavroulaki P., Vossinakis I., Dinopoulou D., et al. realizaron un estudio en Atenas, Grecia en el Hospital de Niños Sofía Agia en el año 2002 titulado “Emisiones otoacústicas para monitorear la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos en niños con fibrosis quística” en el cual se concluye que la medición de emisiones otoacústicas especialmente de productos de distorsión resultó ser más sensible que la audiometría de tonos puros revelando la disfunción coclear ⁽¹⁰⁾.

Villafuerte A., Cárdenas M., Peñaloza J. comentan en su estudio realizado desde octubre 2012 a octubre 2013 en el servicio de oncología pediátrica del Hospital Juárez en México titulado “Detección mediante emisiones otoacústicas por productos de distorsión de la toxicidad coclear por amikacina en pacientes pediátricos con fiebre neutropénica”, cuyo objetivo fue identificar de manera temprana el papel de las emisiones otoacústicas, en la toxicidad coclear, concluyéndose que son útiles en la vigilancia de la ototoxicidad de la amikacina ⁽¹¹⁾.

Bencke L., Saldanha S., Loureiro L., Ribeiro A. realizaron un estudio en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil en el año 2015, en el que establecen que el tratamiento de los pacientes con fibrosis quística implica el uso de medicamentos ototóxicos, principalmente antibióticos aminoglucósidos. Se realizaron audiometría de alta frecuencia y prueba de emisiones otoacústicas de producto de distorsión. El 83% de los pacientes que completaron más de diez cursos de aminoglucósidos tuvieron alteraciones de las EOA de distorsión y disminución de la audición en la audiometría teniendo pérdida auditiva en las frecuencia altas ⁽¹²⁾.

Marco Teórico

Emisiones otoacústicas

En el siglo XIX, el fisiólogo alemán Hermann von Helmholtz describió por primera vez la fisiología de la cóclea, sugiriendo acertadamente la ubicación tonotópica de las células ciliadas, las cuales se extienden a lo largo de la membrana basal, respondiendo a estímulos agudos las situadas en la base y a estímulos graves las que se ubican en el ápice (17). En la primera mitad del siglo XX, el húngaro Georg von Békésy, un ingeniero en telecomunicaciones, elaboró la teoría de la onda viajera. Él demostró el acierto de Helmholtz referido a la organización tonotópica de la cóclea, y descubrió además que la membrana basilar en la región basal es más rígida y menos maciza mientras que en la parte apical es menos rígida y más densa. Cada frecuencia, en un punto determinado, provoca que la membrana basal vibre con el máximo de amplitud. Basado en experimentos realizados en cadáveres, él creía que la cóclea presentaba un comportamiento pasivo ante el estímulo sonoro ⁽¹³⁾.

En 1948 un físico británico llamado Thomas Gold, pensaba que debía existir un mecanismo activo con producción de energía en la generación de los movimientos de la membrana basilar. Lamentablemente nunca pudo demostrar su hipótesis “resonador activo” debido a las limitaciones de los equipos. ⁽¹¹⁾ La presencia de procesos activos fue planteada por primera vez por Gold y demostrada por Kemp 30 años después. En 1977, en Londres, Kemp se colocó una sonda con un micrófono y un amplificador en su propio oído registrando por primera vez sonidos provenientes del oído interno al que se llamó emisiones otoacústicas (EOA). Desde ese momento se inicia un acelerado desarrollo científico y tecnológico que permite hoy en día el empleo de modernos equipos de registro de (EOA) que facilitan el diagnóstico audiológico ⁽¹⁴⁾.

Las células ciliadas externas de la cóclea tienen la capacidad de responder a un estímulo sonoro contrayéndose y así aumentan el movimiento de la membrana basilar, amplificando, por resonancia, la señal hacia las células ciliadas internas. Al producirse la contracción de las células ciliadas externas se genera energía sonora que viaja en sentido inverso: ventana oval, cadena de

huesecillos y membrana timpánica, cuya vibración produce un sonido que puede registrarse en el conducto auditivo externo, éstas son las llamadas emisiones otoacústicas ⁽¹⁴⁾.

Esta actividad está enteramente relacionada con el proceso de la audición activa. Las EOA son generadas cuando el órgano de Corti es normal o con lesiones mínimas y se manifiestan únicamente cuando el sistema tímpano oscilar y oído externo está funcionando normalmente. Los sonidos generados por la cóclea son poco intensos pero audibles, llegan hasta 30 dB, emergen espontáneamente porque el sonido en la cóclea recircula, pero es más común encontrarlos después de una estimulación. Son respuestas vibratorias que no requieren electrodos. Se utilizan micrófonos para detectarlas y convertirlas en un proceso eléctrico, para poderlas procesar más fácilmente ⁽¹⁵⁾.

Las EOA no son pruebas que permitan determinar umbrales auditivos, son herramientas clínicas que permiten identificar el estado de las células ciliadas externas de la cóclea ⁽¹⁴⁾.

Clasificación de las emisiones otoacústicas

- Las Emisiones Otoacústicas espontáneas (EOAE) son sonidos se originan en la cóclea sin la utilización de una señal acústica externa que actúe como estímulo, su ausencia no indica claramente daño celular. En el 50% de la población pueden estar presentes unilateralmente o bilateralmente, alcanzando una amplitud hasta 25 dB y una banda estrecha no más de 50 Hz ⁽¹³⁾.

- Las Emisiones Otoacústicas: provocadas que requieren de un estímulo externo para generarse

- a. Emisiones Otoacústicas evocadas transitorias (EOAT) son señales acústicas originadas en la cóclea tras la estimulación con click de banda ancha o tonos burst. Los estímulos son de corta duración (< 3 ms) aplicados repetidamente pueden estimular toda la cóclea y a su vez puede dar una indicación frecuencia específica del estado coclear ⁽¹³⁾.

- b. Emisiones Otoacústicas evocadas por productos de distorsión (EOAPD) aparecen en oídos sanos como respuesta a dos tonos puros simultáneos de distinta frecuencia, conocidos como F1 y F2. Los productos de distorsión permiten estudiar frecuencias específicas en forma independiente ⁽¹³⁾.

c. Emisiones Otoacústicas estímulo / frecuencia u otoemisiones acústicas sincronizadas, se produce como respuesta a un estímulo tonal puro continuado y de bajo nivel. Tienen poco interés en la práctica por la dificultad del registro y análisis de respuesta ⁽¹³⁾.

Las aplicaciones clínicas de las EOA son:

- a) Despistaje de hipoacusia en recién nacidos sin riesgo con umbral auditivo a más de 30db están ausentes.
- b) Identifica funciones micrococleares, es decir, pequeños cambios que no aparecen en el audiograma.
- c) Diferencia patología coclear y retrococlear.
- d) Detecta lesiones cocleares antes de que aparezcan en el audiograma tonal.
- e) Corroborar el diagnóstico audiológico en niños difíciles de evaluar, con daños neurológicos o retraso en el desarrollo.
- f) Monitorea la audición durante tratamientos con medicamentos potencialmente ototóxicos.
- g) Verifica la audición en simuladores o disimuladores ⁽¹⁵⁾.

Características de las Emisiones Otoacústicas

- Las EOA están presentes en recién nacidos prematuros y a término (sin patologías de oído medio).
- En recién nacidos y niños la amplitud de las EOA es muy grande (10 dB más grande que en los adultos).
- Las EOA se obtienen fácilmente a partir de las 24 horas de nacido.
- Son bien conocidos los efectos que sobre la respuesta tienen factores como maduración, trastornos auditivos y estado de vigilia del sujeto.
- La detección de las EOA es automática, lo cual elimina el sesgo del observador, pudiendo realizarse la prueba por personal no calificado.
- La prueba no es invasiva, ni requiere preparación especial ni colocación de electrodos.
- La prueba completa tiene una media de duración de 7,2 minutos (5,8-12,5 minutos) en ambientes con ruido controlado, y de 16,6 minutos (7-45 minutos) en condiciones de ruido hospitalario.

- Brindan información acerca de un amplio espectro de frecuencias, a diferencia del PEATC a click ⁽¹⁴⁾.

Limitaciones de las Emisiones Otoacústicas

- Solamente evalúan las funciones de las células ciliadas externas
- Para su obtención se requieren bajos niveles de ruido ambiental y se afectan por ruidos que produzca el paciente (suspiros, gemidos).
- En recién nacidos con hipoxia o infección puede observarse una disminución de la amplitud de las EOA.
- Las EOA son muy sensibles a la obstrucción del conducto auditivo externo o patología de oído medio, por lo que trastornos conductivos temporales pueden hacerlas fallar, a pesar de existir una audición normal.
- No pueden utilizarse para determinar el grado, ni la naturaleza de la pérdida auditiva, ya que las EOA están abolidas siempre que la pérdida supera los 35 dB nHL.
- No determinan umbrales auditivos.
- Las EOA son normales en pacientes con pérdidas auditivas retrococleares, y con trastornos funcionales de la vía auditiva deben practicarse con potenciales auditivos de tallo cerebral. Reportándose falsos negativos en la neuropatía auditiva, por lo que de forma universal se necesitan usar conjuntamente con el PEATC a click. ⁽¹⁴⁾.
- Se reportan elevadas cifras de falsos positivos cuando la prueba se hace en las primeras 24 horas de nacido, lo cual conlleva a la necesidad de una segunda prueba a un gran número de niños, lo que eleva el costo del pesquiasje y produce gran ansiedad en los padres. El costo de las EOA y del PEATC a click son comparables cuando se tiene en cuenta la elevada cantidad de falsos positivos con las EOA ⁽¹⁴⁾.

Aminoglucósidos

El primer aminoglucósido, la estreptomycin, fue aislado a partir de *Streptomyces griseus* en el año de 1943 y dado a conocer clínicamente en 1944; este grupo de antimicrobianos son de los más importantes en la actualidad para el tratamiento de las infecciones causadas por bacilos gram-negativos ⁽¹⁶⁾.

Los aminoglucósidos han de considerarse como moléculas básicas policationicas, una característica que tiene una profunda influencia en la alta afinidad que tienen estos agentes por el ARN procariótico ⁽¹⁶⁾.

El efecto antibacteriano de los aminoglucósidos se produce principalmente por su unión a la subunidad ribosomal 30S, dando lugar a mala interpretación de ARN, la alteración de la síntesis de proteínas, y, en última instancia, la acumulación de proteínas truncadas y no funcionales conduciendo a la muerte bacteriana ⁽¹⁷⁾.

La unión a la subunidad 30s de los ribosomas no impide la formación del complejo de iniciación de la síntesis de péptidos, pero si perturba el alargamiento de la cadena naciente al alterar el proceso de corrección de pruebas control de precisión de la traducción. Las proteínas aberrantes pueden insertarse en la membrana celular, dando lugar a alteraciones de la permeabilidad y más estimulación del transporte de aminoglucósidos ⁽¹⁷⁾.

En las últimas décadas, el uso de aminoglucósidos ha sido relativamente restringido, especialmente en los países industrializados. La disminución de su uso se debe, en parte, a la introducción de otros antibióticos de amplio espectro tales como cefalosporinas, carbapenems y fluoroquinolonas, pero también se debe a la incidencia de efectos secundarios asociados con su uso. Sin embargo, su indicación es indispensable en ciertas patologías. No son costosos, que es de mayor importancia para las poblaciones vulnerables y en desventaja económica, donde son fármacos de elección. Su capacidad más recientemente reconocida para atenuar los efectos de ciertos trastornos genéticos ha llevado a un renovado interés por ellos ⁽¹⁷⁾. Se han demostrado que los aminoglucósidos tales como gentamicina y amikacina pueden suprimir la terminación de la traducción en las mutaciones (sin sentido) causantes de la enfermedad y parcialmente restaurar la expresión de proteínas funcionales en mamíferos. En particular, la gentamicina en la expresión de proteínas en modelos de ratones de distrofia muscular De Duchenne y fibrosis quística ⁽¹⁹⁾.

Características terapéuticas

Los aminoglucósidos no se absorben por el tracto gastrointestinal, de manera que hay que administrarlos por vía parenteral. Son potentes antibióticos de amplio espectro, a diferencia de la penicilina, presentan una gran eficacia contra los patógenos gram negativos aerobios, incluyendo enterobacterias y *Pseudomonas spp* ⁽¹⁷⁾.

Uso clínico actual

Además de ser usados como antibióticos con frecuencia primaria en los países en desarrollo, los aminoglucósidos se utilizan comúnmente en los países industrializados contra la sepsis potencialmente mortal en los neonatos, infecciones del tracto urinario con complicaciones, infecciones intra-abdominales y osteomielitis; o como fármacos alternativos en los casos de resistencia a los antibacterianos, por ejemplo, en la prevalencia mundial de la resistencia a fluoroquinolona ⁽¹⁷⁾.

Los aminoglucósidos siguen desempeñando un papel importante en el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos, enterococos y estreptococos. Aunque se han empleado como fármaco único en el tratamiento de la pielonefritis, su uso más habitual es en combinación con betalactámicos para obtener sinergia en las infecciones graves por bacilos gramnegativos y, más en segundo plano, combinados con agentes que actúan contra la pared bacteriana para conseguir sinergia ⁽¹⁷⁾.

Las Infecciones del tracto urinario son una de las complicaciones bacterianas más comunes del embarazo que llevan consigo un riesgo de prematuridad y mortalidad fetal si no se trata. Tradicionalmente no había necesidad de un tratamiento con aminoglucósidos, pero el aumento de la resistencia de cepas de *Escherichia coli* a los medicamentos previamente eficaces tales como ampicilina han conducido a un creciente uso de gentamicina en mujeres embarazadas. Por último, estreptomycin, kanamicina y amikacina son de segunda línea fármacos antituberculosos según lo especificado por la Organización Mundial de la Salud ⁽¹⁷⁾.

Efectos adversos

Los efectos adversos de los aminoglucósidos se dirigen a los órganos auditivos y vestibulares (ototoxicidad), riñón (nefrotoxicidad), y a la unión neuromuscular. Este último puede ser considerado poco frecuente por dosificación cuidadosa y la detección de factores que potencien el daño como la administración concomitante de anestésicos, insuficiencia renal, o enfermedad neuromuscular subyacente ⁽¹⁷⁾.

Nefrotoxicidad y ototoxicidad son los efectos secundarios más frecuentes, aunque los aminoglucósidos pueden tener potencial tanto nefrotóxicos y ototóxicos, no existe una relación estadísticamente significativa entre los dos efectos secundarios y la co-ocurrencia es de 4,5%; la nefrotoxicidad es reversible y puede lograrse clínicamente con hidratación para que los pacientes recuperen su función renal normal una vez que el tratamiento con aminoglucósidos se interrumpe. Por el contrario, la ototoxicidad, aunque puede ser inicialmente pasada por alto ya que podría comenzar después del final del tratamiento y desarrollarse lentamente a partir de entonces ⁽¹⁷⁾.

Ototoxicidad inducida por aminoglucósidos

La Ototoxicidad inducida por aminoglucósidos se manifiesta con pérdida de audición neurosensorial bilateral irreversible a partir de las frecuencias altas, con cualquier combinación de vértigo, náuseas, vómitos, nistagmo y ataxia (toxicidad vestibular). La gravedad potencial del déficit auditivo y vestibular depende del aminoglucósido en particular usado. La neomicina es considerado el más altamente tóxico; seguido de gentamicina, kanamicina, tobramicina; mientras que la amikacina y netilmicina se consideran los menos tóxicos. Amikacina, neomicina y dihidroestreptomicina tienden a ser más tóxicos a nivel coclear mientras gentamicina y estreptomicina son más propensos a atacar el epitelio sensorial vestibular ⁽¹⁷⁾.

Ciertos factores pueden poner a los pacientes en mayor riesgo de ototoxicidad; es más probable que ocurra con dosis más grandes, los niveles sanguíneos más altos, o más duración de la terapia. Otros pacientes de alto riesgo incluyen pacientes de edad avanzada, las personas con insuficiencia renal, aquellas con problemas auditivos preexistentes, los que tienen una

historia familiar de ototoxicidad, y los que reciben diuréticos de asa u otros medicamentos ototóxicos o nefrotóxicos ⁽²⁰⁾.

Existe una predisposición genética por mutación en RNA mitocondrial, que se ha encontrado asociado con la pérdida de audición no sindrómica y aminoglucósidos. El defecto crea una alteración en la síntesis de proteína mitocondrial teniendo efectos más rápidos y graves de ototoxicidad por aminoglucósidos ⁽²⁰⁾.

A nivel de células ciliadas cocleares existen dos genes mitocondriales, el tRNA y el 12S rRNA, se han asociado con disminución acústica no sindrómica. La mutación en el gen 7445G (substitución de guanina por adenosina) en el gen tRNA serina, puede causar disminución de la audición. El segundo gen mitocondrial implicado en una disminución de la audición es el ribosoma pequeño (12s rRNA). La mutación del gen A1555G provoca en los pacientes una disminución de la audición debido a ototoxicidad por aminoglucósidos. Esta mutación probablemente hace que la estructura de rRNA de la mitocondria humana sea más similar al rRNA bacteriano que es el blanco de la acción de los aminoglucósidos, generando mayor concentración y por lo tanto mayor daño en células susceptibles. Una segunda mutación patogénica, la delección de una timina en posición 961 (961 del T), ha sido recientemente manifestado que predispone a los pacientes a toxicidad por aminoglucósidos y disminución de la audición ⁽²¹⁾.

La ototoxicidad farmacológica es una importante causa de disminución acústica. En los EE.UU, 10% de las personas portadoras de sordera presentan la mutación mitocondrial 12s ribosomal (rRNA), incluyendo la sustitución A 1555G que está asociada a una extrema sensibilidad por aminoglucósidos. Un caso en 20.000 a 40.000 nacidos se estima la prevalencia del gen A 1555G como causa de sordera en los EE.UU ⁽²¹⁾.

Se han establecido directrices para el seguimiento de ototoxicidad en pacientes que reciben aminoglucósidos recomendándose supervisión del umbral por audiogramas de tonos puros, una vez o dos veces por semana durante el tratamiento e inmediatamente después, y, finalmente, varios meses después de la interrupción del tratamiento. El diagnóstico clínico de

toxicidad vestibular se basa en la reducción de la función en las pruebas del reflejo vestibulo-ocular o por auto rotación vestibular o de frecuencia completa de pruebas silla rotatoria ⁽¹⁷⁾.

Mecanismos de ototoxicidad

Los aminoglucósidos son selectivamente tóxicos para el riñón y el oído interno, la investigación ha centrado durante mucho tiempo en el mecanismo de transporte del fármaco en estos dos órganos. De particular interés en este contexto fue la cuestión de si una captación del fármaco exclusiva o preferente en células ciliadas podría explicar su sensibilidad a la noxa. Aparte de las células ciliadas, las zonas con mayor afinidad y la permanencia más larga de los aminoglucósidos son las células mesenquimales en virtud de la membrana basilar, las células interdentes del ligamento espiral y fibrocitos tipo III. Tomados en conjunto, los resultados sugieren que no hay relación directa entre la captación celular y la muerte celular ⁽¹⁷⁾.

En experimentos con animales, utilizando dosis de aminoglucósidos que oscilan entre 10 y 50 veces la dosis clínica humana, la ototoxicidad siempre se desarrolla sólo después de varios días de tratamiento. Por ejemplo, con kanamicina a una dosis de 450 mg / kg, administrada diariamente durante 8 días consecutivos, la pérdida de la función coclear ocurre sólo o después del final, de la gentamicina o tobramicina a 90 mg / kg / día durante 21 días, la ototoxicidad también se desarrolla sólo después de unos 10 días de tratamiento. Con gentamicina a 60 mg/kg/día, las elevaciones umbral aparecen sólo después de aproximadamente 14 días de tratamiento. Si el tratamiento se detiene al día 6, la ototoxicidad nunca se desarrollará, aunque la gentamicina está presente dentro de las células ciliadas externas (CCE) tan pronto como después de la segunda inyección, y ser detectado en algunas CCE 11 meses después de este tratamiento crónico siendo no ototóxicos con 6 días. Sin embargo, el acceso de los aminoglucósidos a la perilinfa es rápido, similar al suero, aunque sólo aproximadamente una décima parte de la concentración, mientras que la penetración en la endolinfa es mucho más lenta ⁽²²⁾.

Los mecanismos exactos de la ototoxicidad por el aminoglucósidos siguen siendo desconocidos. Muchos de los procesos celulares han sido implicados, y esto continúa siendo un

área activa de investigación. Los agentes aminoglucósidos deben entrar en las células para inducir la muerte celular. Después de la entrada en las células ciliadas, muchos de los mecanismos celulares y procesos pueden estar implicados ⁽²⁰⁾.

La interrupción de la síntesis de proteína mitocondrial, la formación de radicales libres de oxígeno, la activación de c-Jun N-terminal quinasa (JNK), y la activación de las caspasas y nucleasas pueden sobrevenir. Los aminoglucósidos también se han desarrollado con tener efectos directos en los potenciales de membrana celular a través de las interacciones con los canales de potasio. Además, la interacción aminoglucósidos con metales de transición tales como hierro y cobre potencian la formación de radicales libres y un mayor daño celular ⁽²⁰⁾.

La generación inducida por aminoglucósidos de especies reactivas del oxígeno (ROS) se presume que es un mecanismo principal que subyace a la muerte celular sensorial. En condiciones fisiológicas normales, múltiples procesos enzimáticos producen ROS como productos metabólicos primarios y mediadores fisiológicos (tales como el óxido nítrico), o como subproductos (tales como superóxido por "fuga" mitocondrial). Cualquier efecto perjudicial de ROS están contenidas por los sistemas antioxidantes de las células que mantienen un equilibrio redox. Sin embargo, una sobreproducción de ROS desafía este equilibrio y podría producir especies oxidantes altamente reactivos ⁽¹⁷⁾.

Una pieza convincente evidencia de que la formación de ROS está causalmente ligado a la muerte de las células ciliadas es la demostración de que los antioxidantes pueden proteger contra la pérdida inducida por aminoglucósidos de las células ciliadas y la función auditiva ⁽¹⁷⁾.

Junto con las investigaciones de los mecanismos detrás de la toxicidad, a la larga se han explorado enfoques terapéuticos para la prevención de la pérdida auditiva. En la actualidad, la mayoría de los intentos y objetivo es evitar la producción de ROS, o una de las ramas metabólicos que conducen desde ROS hasta la muerte celular ⁽¹⁷⁾.

Objetivo General

- Establecer el uso de las emisiones otoacústicas transitorias en el diagnóstico precoz de la ototoxicidad inducida por aminoglucósidos.

Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas, comorbilidades, clínica, paraclínicas y tratamiento de los pacientes del Servicio de Urología y Traumatología del Hospital Universitario de Caracas a los que se les aplique amikacina.
- Identificar los factores de riesgo de dichos pacientes.
- Describir el patrón de ototoxicidad.
- Comparar el uso de las Emisiones otoacústicas y la audiometría tonal para detectar alteraciones en la función coclear inducida por aminoglucósidos.

Aspectos Éticos

La práctica médica exige del profesional de la medicina que, en forma individual o en conjunto con su equipo de trabajo, informe a los pacientes y/o instituciones acerca de la naturaleza y las implicaciones que pudiera tener la práctica y/o revisión de historias médicas; la conveniencia de efectuarla, las diferentes opciones o vías que se emplean para ejecutar un determinado procedimiento, así como los posibles riesgos y las consecuencias que se derivan de tal práctica; el tratamiento que se le va a suministrar o aplicar y los posibles resultados favorables o adversos para él y demás seres humanos.

Para esta investigación se diseñó una carta de confidencialidad como compromiso de garantizar la privacidad del historial de cada uno de los pacientes estudiados y que los datos extraídos, serán empleados exclusivamente para investigación científica de los pacientes hospitalizados en el Servicio de Urología y Traumatología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período julio – noviembre 2017; entregándose dicha carta al comité de

bioética de dicha institución. Se realiza un consentimiento informado al paciente que se le aplicará el estudio aclarando el uso de la prueba y finalidad de la investigación.

METODOS

Tipo de estudio

Es un estudio descriptivo, prospectivo, observacional, de los pacientes ingresados en el servicio de Traumatología y Urología del Hospital Universitario de Caracas, en el que se utilice antibioticoterapia a base de aminoglucósidos en el período de tiempo comprendido desde 1 de julio 2017 al 31 de noviembre del año 2017.

Población y muestra

Es una población no probabilística de tipo intencional, basada en el 100% de los pacientes del servicio de urología y traumatología del Hospital Universitario de Caracas en los que se utilice amikacina como antibioticoterapia.

Muestra: los pacientes con edades comprendidas entre 15 años hasta los 60 años. En el periodo del 01 julio al 31 de noviembre del año 2017 que utilicen amikacina, en el servicio de urología como de traumatología del Hospital Universitario de Caracas

Criterios de Inclusión:

1. Compromiso del Paciente para seguir el protocolo

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con hipoacusia HNS.
2. Pacientes con alteraciones en el conducto auditivo externo.
3. Pacientes con antecedentes de cirugía otológica.
4. Pacientes con antecedentes de Radioterapia en cabeza y cuello.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Dimensión	Indicador	Medida
-----------------	------------------	------------------	---------------

Variable Dependiente	Ototoxicidad	Emisiones otoacústicas Transitorias Audiometría tonal y vocal	- Presentes o ausentes - % pérdida auditiva - % discriminación - Promedio de frecuencias conversacionales
Variables Independientes	Edad	Adolescente Adulto Joven Adulto Medio Adulto Mayor	12 – 20 años ____ 20 - 44 años ____ 45 – 64 años ____ > 64 años ____
	Sexo	Masculino Femenino	M ____ F ____
	Duración de Tratamiento	Días	Número de días
	Medicación Previa Ototóxicos	Aminoglucósidos Diuréticos de ASA Antineoplásicos Antiepilépticos	Presente __ Ausente __ Presente __ Ausente __ Presente __ Ausente __ Presente __ Ausente __

Antecedentes Personales	Diabetes	Presente ___ Ausente ___
	Nefropatías	Presente ___ Ausente ___
	Cardiopatías	Presente ___ Ausente ___
	Neoplasias	Presente ___ Ausente ___
Examen Físico	Alteración en el conducto auditivo externo	Presente ___ Ausente ___
	Estructura de membrana timpánica	Normal ___ Alterada ___
	Trastorno del equilibrio	Presente ___ Ausente ___
Examen Funcional	Hipoacusia	Presente ___ Ausente ___
	Tinnitus	Presente ___ Ausente ___
	Mareos	Presente ___ Ausente ___

Procedimiento

Se diseñó un instrumento para la recolección de datos constituidos por ítems demográficos, clínicos y paraclínicos (Audiometría tonal y vocal, EOAT).

Los pacientes fueron informados del estudio, así como de los posibles riesgos, con el **concerniente consentimiento informado para subsecuente firma por parte del paciente** (anexo).

Elaboración de historia clínica, examen físico, audiológico y del equilibrio del paciente en el día previo a la colocación del aminoglucósido, realización de audiometría tonal y vocal y EOAT, posterior seguimiento clínico y audiológico con EOAT el día 3, 7 y 15 y a su vez audiometría tonal y vocal el día 15 posterior a la colocación del tratamiento. Además cada uno de estos días se le interrogará al paciente la presencia o no de síntomas como hipoacusia, tinnitus, y vértigo.

Técnica

La técnica e instrumento para recolectar los datos en forma científica para este estudio, se realizó: (Ver Anexo 1)

- Historia Clínica (edad, sexo, antecedentes personales, antecedentes familiares, medicaciones previas ototóxicos, ocupación).
- Examen Físico (otológico y del equilibrio).
- Examen Funcional (tabáquicos / alcohol).
- Número de Dosis de amikacina.
- Duración de tratamiento con amikacina.
- Audiometría tonal y vocal / emisiones otoacústicas previas al inicio de tratamiento.
- Emisiones otoacústicas en los días 3, 7, 15 durante el uso del aminoglucósido o incluso en caso de una sola dosis, se mantienen las pruebas en busca de efecto adverso. En caso de alterarse las emisiones con pérdida de alguna de las frecuencias realizar una audiometría tonal y vocal.
- Audiometría Tonal y Vocal en el día 15 post tratamiento.
- Examen del equilibrio en caso que presente síntomas.

Procedimientos para la recolección de datos

Se realizó el trámite requerido donde se obtuvo la aprobación del tutor para la aplicación del instrumento, posteriormente autorización de las autoridades pertinentes de la Facultad de Medicina, el Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas, al servicio de urología y

traumatología, por último al personal de registros médicos. La realización de las audiometrías y las emisiones otacústicas serán realizadas en el servicio de audiología del Hospital Universitario.

Procesamiento Estadístico

Los datos obtenidos serán vaciados en una base de datos creada para tal fin en Microsoft Access 2016, realizándose posteriormente un análisis descriptivo y comparativo, el primero con medidas de tendencia central (Promedio y Desviaciones Estándar) para las variables numéricas o cuantitativas y de proporción (Porcentaje) para las cualitativas. En cuanto a la comparación se realizará a través del Análisis Multivariado con regresión logística de factores de riesgo utilizando para ello Epi Info versión 7.0 y Stata 12.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos humanos y materiales

Para llevar a cabo el trabajo antes planteado se necesitaron los siguientes recursos tanto humanos como materiales, un investigador del proyecto, un tutor académico, asesor metodológico, residentes de los servicios de traumatología y urología, secretaria del servicio de otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas. En cuanto a los recursos materiales, se contará con:

- Dos (2) computadoras.
- Software de Microsoft office 2016: Word , Excel y Microsoft Access
- Epi Info versión 7.0 y Stata 12
- Una (1) impresora.
- Una (1) resma de papel bond.
- Dos (2) unidades de lápices.
- El audiómetro modelo Sibelman.
- El equipo de emisiones otoacústicas modelo Neuronics A2.1

Presupuesto de gastos y financiamiento

Este trabajo de investigación no presenta compromisos económicos, ni de otra índole con algún ente privado, siendo los gastos en cuanto a papelería y asesorías asumidos por los investigadores.

Resultados

Se realizan estudios audiométricos y de EOAT iniciales a 21 pacientes que ameritan la colocación de amikacina cumpliendo con los criterios de inclusión donde se excluyeron 4 pacientes por ausencia de EOA, ingresando 17 pacientes (34 oídos), siendo del sexo masculino 64,7 % (n=11) y del sexo femenino 35,3 % (n= 6). En cuanto a la distribución de edades, adolescente constituyo el 11,7 % (n=2), adulto joven el 52,9% (n=9), adulto medio el 29,4 % (n=5) y adulto mayor el 5,9 % (n=1). (Ver tabla N°1)

En lo que respecta a los estudios de EOAE en el día 0 de la investigación se evidenció que de 42 oídos estudiados, el 80,9 % (n=34) estaban presentes mientras que el 19,0 % (n=8) estaban ausentes lo que limitó el estudio a 34 oídos para su observación postratamiento con amikacina y su inclusión al estudio. En lo que respecta a los días subsiguientes se evidenció que el día 3 post tratamiento en el 94,1 % (n=32) estaban presentes y en el 5,9 % (n=2) ausentes. Para el día 7 estuvieron presentes en el 85,3 % (n= 29) y ausentes en 14,71 % (n= 5). Para el día 15 sólo el 70,6 % (n=24) tenía la EOA presentes mientras que un 29,4 % (n= 10) no se observaron. Tabla N° 2 y Tabla N° 3.

Con referente al inicio de la afectación de frecuencias en las EOA se observa para el 23,5 % (n=8) en el día 3 post tratamiento, para el día 7 un 29,4 % (n= 10) y en cuanto al día 15 un 20,6% (n= 7) siendo siempre las frecuencias más altas las que primero se afectan.

Al comparar las EOA del día 0 con los subsiguientes días aplicando T de student para muestras relacionadas se observó que la diferencia se hizo significativa ($p < 0,05$) a partir del día 7 ($p = 0,023$) y el día 15 ($p = 0,001$). (Ver tabla N° 6)

En cuanto a la dosis se trataron los pacientes con un esquema multidosis en 29,4 % (n=10) y unidosis 70,6 % (n=24), y se obtuvo que el inicio de afectación de las EOA con multidosis fue de 10,0% (n=1) fue en el día 3 y 10,0% (n=1) el día 15, en cuanto a los que recibieron unidosis el 8,3 % (n=2) se afectaron el día 3, el día 7 un 12,5 % (n= 3) y para el día 15 un 16,7 % (n=4).

En cuanto al porcentaje de pérdida auditiva reportada por las audiometrías no se observó alteración en comparación con las realizadas en el día 0 a pesar de evidenciarse alteración en las EOAT en algunos pacientes.

Al comparar las EOAT del día 15 con respecto a la pérdida auditiva de las audiometrías de ese mismo día, se observa que tienen una diferencia significativa con una $p=0,00$. (Ver Tabla N°6)

Los pacientes en que se evidenció afectación de las frecuencias al realizar las audiometrías fue el 14,7 % ($n=5$), siendo en el 100% de los casos en el día 15 post tratamiento con alteración en las frecuencias de 4, 6 y 8 kHz,

En la discriminación no se observó ningún cambio el día 0 con relación al día 15 de observación manteniéndose en el 100% a pesar de verse afectada las EOAT en varias oportunidades.

En el examen funcional no se observó hipoacusia, tinnitus, ni mareos durante la aplicación del estudio.

Discusión

La variabilidad del efecto de los aminoglucosidos en la cocleotoxicidad en un 7-90%, dependiendo de la serie en que se revisen, dicha tasa de incidencia variable se debe a diferencias en dosificación, cursos de administración, y susceptibilidad individual. Los efectos ototóxicos iniciales de los aminoglucósidos ocurren en las células ciliadas y en las células de soporte en el extremo basal de la cóclea, donde se transducen las frecuencias altas ⁽²³⁾. En nuestro estudio se pudo constatar que las EOAT estaban ausentes en el día 3 con respecto al día 0 en un 5,9 % (n=2), en el día 7 un 8,8% (n=3), en el día 15 un 14,7 % (n=5), donde se observó alteración en las frecuencias altas de estos estudios, no de esta forma en las audiometrías. (Ver Tabla 2 y Tabla 3). Daud et al. en su investigación utilizando las emisiones otocústicas por productos de distorsión (EOAPD) evidencio otoxicidad en el 47,7 % en el día 7, 66% en el día 14, 70% en el día 28 y 77,1 % en el día 56 postratamiento con streptomycin. ⁽²⁴⁾

Moroti et al. reportó la pérdida de una o más frecuencias en las EOAPD en 9 de 10 casos con daño de la audición, posterior a tratamiento con gentamicina observándose pérdida de las frecuencias 6 y 8 KHz a los 3 meses. ⁽²⁵⁾ En nuestro estudio se observó en las EOAT se ven afectadas en al menos un frecuencia en el 73,5 % (n=25), siendo las frecuencias que más se afectan 3 y 4 KHz. Al comparar las EOA del día 0 con las subsiguientes se constató que existe una diferencia significativa con respecto a las del día 7 (p=0,023) y día 15 (p=0,001), lo que implica que las EOA se alteran de forma progresiva y más estadísticamente significativa para el día 15. Las audiometrías se afectaron en al menos una frecuencia en un 14,7% (n=5) siendo las frecuencias de 4,6,8 kHz las alteradas, por ende no es percibido por el paciente en lo que respecta a su capacidad para comunicarse en vista de no existir afectación entre los (0,5 – 2 kHz).

Villafuerte et al. evidenció que existe predilección de ototoxicidad con EOAPD en el sexo femenino siendo de predominio bilateral, en cuanto a la ausencia de emisiones en el 50% (n=3) en el día 7. ⁽¹¹⁾ En nuestro caso se observó afectación de las EOAT en el sexo femenino en el 23,6 % (n=4) sin evidenciarse diferencias con respecto al sexo masculino y estaban ausentes igualmente en la mayoría de los casos en el día 7 con el 11,8 % (n=4) y para el día 15 el 8,8% (n=3).

Stavroulaki et al. encontró que las audiometrías de tono puro no se ve afectadas en los pacientes post tratamiento con gentamicina, en su lugar las EOA transitorias son significativamente menores,⁽¹⁰⁾ lo que podemos constatar en nuestra investigación que el 73,5% (n=25) de las EOA se ven alteradas en al menos una frecuencia con respecto a las EOA del día 0 mientras que no se registra porcentaje de pérdida auditiva ni afectación de la discriminación en las audiometrías y solo un 14,7% (n=5) se afectaron la frecuencias entre 4000-6000 Htz para el día 15 del estudio. Lo que se evidenció en nuestro estudio entre la EOA del día 15 y la pérdida auditiva registrada ese mismo día con un p comparativa de 0,00 siendo una diferencia estadísticamente significativa, permite decir que las EOAT del día 15 son afectadas sin aun registrar alteración audiométrica en el porcentaje de pérdida auditiva y por ende no percibido clínicamente por el paciente.

La presente tesis tuvo algunas limitaciones. No todos los pacientes que recibieron amikacina en los servicios involucrados se enviaron para entrar en nuestro protocolo, algunos pacientes solo acudieron al día de la entrevista y firma del consentimiento informado siendo nuestra casuística menor a lo que se tenía previsto en un inicio para la elaboración de esta investigación aunado a los problemas técnicos de nuestra institución. Con este trabajo queremos dejar las bases para que se aumente de forma interdepartamental en nuestro hospital el uso de las EOAT para la vigilancia y detección precoz de la ototoxicidad, de forma de instaurar el tratamiento adecuado y en otros casos, prevenir la pérdida auditiva en los pacientes que ameriten el uso de los aminoglucósidos e incluso extrapolarlo a otras drogas ototóxicas.

Conclusiones

La ototoxicidad por aminoglucósidos es un problema importante en nuestros hospitales que en la mayoría de los casos pasa desapercibido o que muchas veces cuando el paciente comienza a expresar algún síntoma, ya está instaurada la pérdida auditiva y no se aplica la terapéutica adecuada.

Las EOAT son una tecnología que puede de forma fácil y segura ser utilizada para el diagnóstico precoz y/o vigilancia de ototoxicidad por aminoglucósidos, afectándose en el día 3 en un 23,5 % siendo más evidentemente el día 7 post tratamiento con un 29, 4% ($p=0.023$) y para el día 15 ($p=0,001$).

Al comparar EOAT con la ATV se constata que estas últimas se afectan más tardíamente en la frecuencias de 4000 – 8000 Htz y que en ningún paciente se evidenció clínicamente alguna sintomatología, siendo más eficaz el uso de las EOAT para el diagnóstico temprano de ototoxicidad por aminoglucósidos, lo que permitiría la terapéutica adecuada para evitar hipoacusia neurosensorial en los pacientes expuestos a estos fármacos.

En lo que respecta al uso de multidosis o unidosis no se constató una relación proporcional con alteración de las EOAT, por lo cual es meritoria la realización de estudios con diseños que permitan dilucidar con mejor detalle esta relación.

La EOAT son un método con el que cuenta el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de Caracas que actualmente permite manejar e instaurar protocolos de ototoxicidad en primera instancia a aminoglucósidos, brindándoles a los pacientes una vigilancia oportuna y posible terapéutica para preservar la audición.

Recomendaciones

En primer lugar aumentar la casuística del presente trabajo para poder tener una perspectiva mucho más clara del uso de las EOA transitorias en la ototoxicidad por aminoglucósidos, siendo importante para esto incentivar y concientizar al personal médico en nuestros hospitales de forma de instaurar protocolos que permitan vigilar la ototoxicidad cuando se utilicen estos medicamentos con el uso de estos equipos que son simples, rápidos y no invasivos.

Realizar campañas en los diferentes servicios que constituyen nuestros hospitales, de la importancia de vigilar la ototoxicidad, en los pacientes no solo expuestos a aminoglucósidos sino a quimioterapéuticos y otros medicamentos de la mano con el servicio de Otorrinolaringología de forma de instaurar la terapéutica adecuada para minimizar los efectos a posteriori.

Capacitar al personal médico en la utilización de las EOA, incluso dotar a los diferentes servicios de estos equipos para la aplicación de protocolos de ototoxicidad tanto diagnósticos como terapéuticos.

AGRADECIMIENTOS

Nuestras palabras de agradecimiento a:

Todo el personal docente del “Hospital Universitario de Caracas” por el apoyo brindado tanto personal como académico durante nuestra formación profesional en esta especialidad en el periodo 2014 – 2016.

A los profesores del Servicio de Otorrinolaringología en especial a la Dra. Santaniello y Dra. Garrido por su valiosa enseñanza impartida durante nuestra formación como otorrinolaringólogo y sobre todo por su sapiencia, constancia y dedicación brindada durante la realización de este trabajo.

A nuestros compañeros por comprender, tolerar y ayudarnos durante tantos días y noches dedicados juntos a culminar esta especialidad.

A todos ustedes, muchas gracias

REFERENCIAS.

1. Mukherjea D, Ghosh S, Bhatta P, Sheth S, Tupal S, Borse V. et al. Early investigational drugs for hearing loss. *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2015;24(2):201-217.
2. Schacht J, Talaska A, Rybak L, Cisplatin and Aminoglycoside Antibiotics: Hearing Loss and Its Prevention. *The anatomical record*. 2012;295:1837–1850.
3. Farzal Z, Kou Y, Rachel S, Shah G, Mitchell R. The Role of Routine Hearing Screening in Children With Cystic Fibrosis on Aminoglycosides: A Systematic Review. *Laryngoscope*, 2016;126:228–235.
4. Lerner SA, Schmitt BA, Seligsohn R, Matz GJ. Comparative study of ototoxicity and nephrotoxicity in patients randomly assigned to treatment with amikacin or gentamicin. *Am J Med*. 1986;80(6B):98-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3524221>.
5. Gulbay B. E, Gurkan O. U, Yıldız O. A, Onen Z.P, Erkeköl F. O, Baccioglu A. et al. Side effects due to primary antituberculosis drugs during the initial phase of therapy in 1149 hospitalized patients for tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2006;100: 1834–1842. Disponible en <http://doi.org.10.1016/j.rmed.2006.01.014>.
6. Duggal P, Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders* 2007;7(5):1-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2204030/pdf/1472-6815-7-5.pdf>.
7. Al-Malky G, Dawson S. J, Sirimanna T, Bagkeris E, Suri R. High-frequency audiometry reveals high prevalence of aminoglycoside ototoxicity in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2015;14:248–254. Disponible en: <http://doi.org.10.1016/j.jcf.2014.07.009>.
8. Hotz M.A, Harris F, Probst R Otoacoustic emissions: An approach for monitoring aminoglycoside-induced ototoxicity. *Laryngoscope*. 1994;104:1130-1134.

9. Paz I, Codjambassis D, Pinto J. Otoacoustic Emissions in the Early Detection of Ototoxicity Induced by Cis-Platinum. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2000;60: 7-13.
10. Stavroulaki P, Vossinakis I, Dinopoulou D, Doudounakis S, Adamopoulos G, et al. Otoacoustic Emissions for Monitoring Aminoglycoside-Induced Ototoxicity in Children with Cystic Fibrosis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2002;128:150-178. Disponible en: www.archoto.com.
11. Villafuerte A, Cárdenas M, Peñaloza J. Detección mediante emisiones otoacústicas productos de distorsión de la toxicidad coclear de la amikacina en pacientes pediátricos con fiebre neutropénica. *An Orl Mex*. 2016;61(1):1-6.
12. Bencke L, Saldanha S, Loureiro L, Ribeiro A. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(6):589-597.
13. Hinalaf M. Supresión contralateral de otoemisiones acústicas y pruebas audiológicas subjetivas en la detección temprana de hipoacusias no ocupacionales en la adolescencia. [Tesis Doctoral]. Universidad Nacional de Córdoba; 2013.
14. Nodarse E. Empleo de las emisiones otoacústicas para el pesquiasaje del deficit auditivo. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2006;5,1: Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/rhab/vol5_num1/rhcm11106.htm
15. Dabaje Z, Mejía L, Talero C. Otoemisiones acústicas transitorias en recién nacidos de alto riesgo para hipoacusia neurosensorial. Trabajo de Grado. Universidad del Rosario. [monografía en Internet]. 2007 [citado de febrero 2012]. disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2000>
16. Palomino J, Pachón J. Aminoglucósidos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):105-15 105.
17. Jing X, Talaska A, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res*. 2011; 281(1-2):28–37.
18. Mingeot M, Glupczynski Y, Tulkens P. Aminoglycosides: Activity and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43(4): 727–737.

19. Du M, Keeling K, Fan L, Liu X, Bedwell D. Poly-L-aspartic Acid Enhances and prolongs Gentamicin-mediated Suppression of the *CFTR*-G542X Mutation in a Cystic Fibrosis Mouse Model. *The journal of biological chemistry*. 2009; 284(11):6885–6892. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2652313/>
20. Mudd P, Campbell K. Ototoxicity. *Medscape*. 2016. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/857679-overview#a2>
21. Mercado V, Burgos R, Muñoz C. Ototoxicidad por medicamentos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2007;67:167-177. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=s0718-48162007000200013&script=sci_arttext
22. Aran J, Erre J, Da Costa D, Debbarh I, Dulon D. Acute and Chronic Effects of Aminoglycosides on Cochlear Hair Cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 884:60–68. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08636.x/abstract>.
23. Petersen L., Roger C. Aminoglycoside-induced hearing deficits – a review of cochlear ototoxicity. *South African Family Practice* 2015; 57(2):77–82. Disponible en: www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X08001947.
24. Daud MK., Mohamadl H., Haron A., Rahman Na. Ototoxicity screening of patients treated with streptomycin using distortion product otoacoustic emissions. *B-ENT* 2014; 10(1): 53-8.
25. Moroti R., Georgescu M., Pascu A., Hristea A., Arama V. et al. Otoacoustic Emissions Analysers for Monitoring Aminoglycosides Ototoxicity. *Rom. J. Interd. Med.*, 2009, 47, 3, 273.

ANEXOS

Tabla N°1 Caracterización de la Cohorte.

Variables	Pacientes	
	n	%
Edad		
Adolescente (12 – 20 años)	2	11,8
Adulto Joven (21 - 44 años)	9	52,9
Adulto Medio (45 – 64 años)	5	29,4
Adulto Mayor (Mayor a 64 años)	1	5,9
Sexo		
Femenino	6	35,3
Masculino	11	64,7
Procedencia		
Miranda	5	29,4
Vargas	4	23,5
Caracas	6	35,3
Aragua	2	11,8

Tabla N° 2: Frecuencias (Htz) de las Emisiones Otoacústicas Oído Derecho

N° de paciente	Frecuencias día 0	Frecuencias día 3	Frecuencias día 7	Frecuencias día 15
*1	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/	1000/2000/3000/	1000/2000/3000/
2	1000/2000/3000/4000	1000	1000	1000
3	1000 /2000	1000 /2000	1000	1000
4	1000/2000	1000/2000	1000/2000	1000/2000
5	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
6	1000/2000	1000/2000/3000	1000/2000	0
7	1000/2000/3000	1000/2000	1000	1000
*8	1000/3000	1000/2000	1000/2000	1000
9	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000
*10	1000/2000	1000/2000	1000/2000	1000/2000
11	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000	0
12	1000/2000/3000	1000/2000	1000/2000	1000/2000
13	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000	1000/2000
*14	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/
*15	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
16	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000
17	1000/2000/3000	1000/2000/3000	0	0

*Pacientes con Multidosis

Tabla N° 3: Frecuencias (Htz) de las Emisiones Otacústicas Oído Izquierdo

N° de Paciente	Frecuencias día 0	Frecuencias día 3	Frecuencias día 7	Frecuencias día 15
*1	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/	1000/2000/3000/	1000/2000/
2	1000/2000/3000/	1000/2000/3000/	0	0
3	1000/2000	1000 / 2000	0	0
4	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
5	1000/2000	1000/2000	1000/2000	1000/2000
6	1000/3000	1000/2000	1000/2000	1000/2000/3000
7	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000	1000
*8	1000/2000	1000/3000	1000/3000	1000
9	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000
*10	1000/2000	1000/2000	1000/2000	1000/2000
11	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000
12	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
13	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000	0	0
*14	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
*15	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000/4000	1000/2000/3000	0
16	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000
17	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000	1000/2000/3000

*Pacientes con Multidosis

Tabla N° 4: Frecuencias afectadas (Htz) en las Audiometrías Oído Derecho

N° de Paciente	Frecuencias Día 0	Frecuencias Día 3	Frecuencias Día 7	Frecuencias Día 15
*1	4000			4000
2	4000 - 5000	4000 - 5000		4000 - 5000
3	3000 - 4000 - 6000		3000 - 4000 - 6000	3000 - 4000 - 6000
4				4000
5				
6	4000			
7				
*8				
9				
*10				
11				
12				
13				
*14	4000			4000
*15	4000		4000-6000	4000
16	4000			3000-4000-6000
17	4000			4000

*Pacientes con Multidosis

Tabla N° 5: Frecuencias afectadas (Htz) en las Audiometrías Oído Izquierdo

N° de Paciente	Frecuencias Día 0	Frecuencias Día 3	Frecuencias Día 7	Frecuencias Día 15
*1	4000			5000
2	4000-5000	3000		3000 – 4000- 8000
3	3000 - 4000 - 6000		3000 - 4000 - 5000	3000 - 4000 - 6000
4				
5	3000 - 4000 - 8000			4000 – 8000
6	4000 - 8000			4000 – 8000
7				6000
*8	3000			3000
9				
*10				
11				
12				
13				
*14	6000		4000-6000	
*15	4000-6000		3000	4000-6000
16				6000
17	6000		4000	6000

*Pacientes con Multidosis

Tabla N° 6: Análisis Estadístico por t student para muestras relacionadas

Factor	p
Emisiones Otoacústicas Día 0 - Emisiones Otoacústicas Día 3	0,160
Emisiones Otoacústicas Día 0 - Emisiones Otoacústicas Día 7	0,023
Emisiones Otoacústicas Día 0 - Emisiones Otacústicas Día 15	0,001
Emisiones Otacústicas Día 15 – Porcentaje de Pérdida Auditiva Audiometría Día 15	0,000

Anexo 1:

Instrumento de recolección de datos

Datos Personales

Numero de Historia Clínica

Cedula de Identidad

Edad:

Sexo: F M

Numero telefónico: /

Ocupación:

Procedencia

Caracas	Miranda	Aragua	Vargas	Otros:
----------------	----------------	---------------	---------------	---------------

Antecedentes personales (Especifique)

Diabetes		Neoplasias	
Nefropatías		Trastorno Auditivo	
Cardiopatías		Otros: Especifique	

Antecedentes Familiares (Especifique)

Diabetes		Neoplasias	
Nefropatías		Trastorno Auditivo	
Cardiopatías		Otros: Especifique	

Medicaciones Previas ototóxicos

	Si	No	Especifique	Tiempo
Aminoglucósidos				
Diuréticos de Asa				
Antineoplásicos				
Antiepilépticos				

- Exámen Físico**

Conducto Auditivo Sin Alteraciones Con alteraciones (Especifique)

Membrana Timpánica Sin alteraciones Con alteraciones (Especifique)

Equilibrio Sin afectación Afectado (Especifique)

Examen Funcional

	Si	No	Unilateral	Bilateral
Hipoacusia				
Tinnitus				
Mareos			-----	-----

Habito Psicobiológicos: Tabáquicos Si/ NO

Alcohol Si/No

En caso de ser afirmativa la respuesta especificar.

Tabáquicos: _____

Alcohol: _____

Dosis de Amikacina (Especifique)

Duración de tratamiento con Amikacina (Especifique)

Unidosis _____

Multidosis _____

Emisiones otoacústicas

	Día 0	Día 3	Día 7	Día 15
Presentes				
Ausentes				

Audiometría Tonal y Vocal

	Día 0	Día 3	Día 7	Día 15
Porcentaje de Pérdida Auditiva				
Promedio Frecuencias Conversacionales				

Discriminación				
Frecuencias Afectadas				